

# Übersicht der Wirkstoffziele

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Praxisberatung@kvhh.de

Stand: 27. Mai 2022



## Wirkstoffziele mit Leitsubstanzen

### ➤ Wirkstoffgruppe: Multiple Sklerose (MS)-Therapeutika

**Ziel 28 : Mindestanteil an Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Betainterferon-1b, Betainterferin-1a, Peginterferon-beta-1a und Teriflunomid an der Gesamtindikationsgruppe**

### Erläuterung

In dieses Ziel fallen alle Wirkstoffe, die zur Behandlung sowohl der RRMS als auch der PMS zugelassen sind (außer Mitoxantron und Azathioprin).

ATC Code	Wirkstoff	Produkt	
L04AA34	Alemtuzumab	Lemtrada®	
L03AB07	Betainterferon -1a	Avonex®, Rebif®	Leitsubstanz
L03AB08	Betainterferon-1b	Betaferon®	Leitsubstanz
L04AA40	Cladribin	Mavenclad®	
L04AX07	Dimethylfumarat	Tecfidera®	Leitsubstanz
L04AA27	Fingolimod	Gilenya®	
L03AX13	Glatirameracetat	Copaxone®	Leitsubstanz
L04AA23	Natalizumab	Tysabri®	
L04AA36	Ocrelizumab	Ocrevus®	
L04AA52	Ofatumumab	Kesimpta®	
L04AA38	Ozanimod	Zeposia®	
L03AB13	Peginterferon-beta-1a	Plegridy®	Leitsubstanz
L04AA50	Ponesimod	Ponvory®	
L04AA42	Siponimod	Mayzent®	
L04AA31	Teriflunomid	Aubagio®	Leitsubstanz

## Maßnahmen zur Umsetzung

In der überarbeiteten AWMF-Leitlinie zur MS (1) werden die verlaufsmodifizierenden MS-Medikamente anhand der Schubratenreduktion in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt:

Kategorie 1: Betainterferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid

Kategorie 2: Cladribin, Fingolimod, Ozanimod

Kategorie 3: Alemtuzumab, Ocrelizumab, Natalizumab, (off label: Rituximab)

Als Leitsubstanz gelten ab Januar 2022 die Wirkstoffe, die in der AWMF-Leitlinie als Wirksamkeitskategorie 1 eingestuft wurden. Zusätzlich wurde die Stellung der Rabattverträge geändert: rabattierte Nicht-Leitsubstanzen sind als im Sinne der WSV unwirtschaftlich eingestuft und dienen so nicht mehr der Zielerreichung.

Der vereinbarte Zielwert lässt genug Spielraum für medizinisch adäquate Versorgung von Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierender MS oder primär bzw. sekundär progredienter MS.

Bei der Verordnung sollten sowohl die Ergebnisse der Frühen Nutzenbewertungen des G-BA als auch die Therapiehinweise (Alemtuzumab/Lemtrada® und Natalizumab/Tysabri®) in der Anlage IV der AM-RL berücksichtigt werden. Frühe Nutzenbewertungen liegen vor für Fingolimod (Gilenya®), Teriflunomid (Aubagio®), Cladribin (Mavenclad®), Dimethylfumarat (Tecfidera®), Ocrelizumab (Ocrevus®), Siponimod (Mayzent®), Ozanimod (Zeposia®) und Ponesimod (Ponvory®).

## Hintergrundinformationen

Für die Wirkstoffe Cladribin, Dimethylfumarat und Teriflunomid hat der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat) bestätigt.

Für Fingolimod bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei schubförmig-remittierender MS wurde jeweils Beta-Interferon-1a oder 1b oder Glatirameracetat benannt. Der vereinbarte Quotenwert lässt genug Spielraum bei Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierender MS.

Seit Februar 2018 ist Ocrelizumab als halbjährliche Infusion für Erwachsene mit aktiver schubförmiger MS und als erstes Mittel für die Behandlung früher Formen der primär progredienten MS (PPMS) zugelassen, von der ca. 10% bis 15% (2) aller MS-Kranken betroffen sind. **In der Zulassungsstudie ziehen PPMS-Patienten im Placebovergleich nur mäßigen Nutzen aus der Therapie: Behinderungen, die mindestens drei Monate anhalten, werden unter Ocrelizumab bei 32,9% und unter Placebo bei 39,3% der Patienten beobachtet. Das arznei-telegramm erachtet Ocrelizumab als Mittel der Reserve bei aktiver schubförmiger MS. Es gibt zu beachten, dass die Anwendung des Antikörpers nach verschiedenen Vorbehandlungen z.B. mit Alemtuzumab nicht geprüft wurde.**

Nach einem Kostenvergleich und nach Abwägung der Risiken (z.B. infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen etc.) soll Ocrelizumab den Patienten vorbehalten sein, die einen belegten Zusatznutzen haben.

Laut Früher Nutzenbewertung des G-BA liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor bei „erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“. Zweckmäßige Vergleichstherapie war Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Glatirameracetat. Für bereits vorbehandelte Patienten gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Für erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) gibt es lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care, BSC) durch einen geringen Vorteil im Endpunkt Behinderungsprogression.

Im Februar 2020 kam Siponimod auf den Markt und ist ausschließlich für Erwachsene mit sekundär progredienter MS mit Krankheitsaktivität zugelassen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden für Patienten ohne aufgesetzte Schübe keine geeigneten Daten vorgelegt, für Patienten mit aufgesetzten Schüben zeigten die wenigen vorgelegten Daten keinen Unterschied im Vergleich zur BSC.

Seit Februar 2021 steht Ozanimod für Patienten mit aktiver, schubförmig remittierender MS zur Verfügung. Die frühe Nutzenbewertung sieht für therapienaive Patienten sowie für vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen (zVT: Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab) durch einen Vorteil im Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe. Für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (zVT: Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab), da keine bewertbaren Daten vorlagen.

Ofatumumab erhielt im März 2021 die Zulassung in der Indikation schubförmige Multiple Sklerose und ist erst seit September 2021 auf dem deutschen Markt verfügbar. Somit lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt keine Aussagen zum therapeutischen Stellenwert dieses Wirkstoffes in der Versorgung treffen. Ofatumumab war bis 2019 in der Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie zugelassen. Aus diesem Grund muss kein Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durchlaufen werden.

Im Juni 2021 folgte Ponesimod als weitere Therapiealternative für Patienten mit aktiver schubförmiger MS. Für Patienten mit hochaktiver MS trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie konnte der G-BA im Dezember 2021 im Vergleich zu Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab keinen Zusatznutzen feststellen, da keine Daten vorgelegt wurden. Für therapienaive Patienten wurde die Studie OPTIMUM (Ponesimod vs Teriflunomid) für die Nutzenbewertung im Mai 2022 herangezogen. Der G-BA sieht nur für die Subgruppe der Patienten mit EDSS  $\leq 3,5$  einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. In der Teilpopulation mit einem EDSS  $> 3,5$  ist ein Zusatznutzen nicht belegt, da sich keine Vor- oder Nachteile von Ponesimod im Vergleich zu Teriflunomid zeigten.

---

(1) AWMF-Reg.Nr. 030-050LG, Stand 17.02.2021

(2) arznei-telegramm 04/2018