



Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Etablierung eines OPS-Kodes für die Gabe von Ponesimod

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Abrechnung (DGMA) e.V.

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung



6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Die Schlüsselnummer 6-001 "Applikation von Medikamenten" soll um einen Schlüssel für den Wirkstoff Ponesimod mit verschiedenen Dosisklassen in der Indikation der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) mit Krankheitsaktivität bei erwachsenen Patienten ergänzt werden:

Vorschlag:

6-001.n Ponesimod, oral

.n0 20 mg bis unter 100 mg

.n1 100 mg bis unter 200 mg

.n2 200 mg bis unter 300 mg

.n3 300 mg bis unter 400 mg

.n4 400 mg bis unter 500 mg

.n5 500 mg bis unter 600 mg

.n6 600 mg bis unter 700 mg

.n7 700 mg bis unter 800 mg

.n8 800 mg bis unter 900 mg

.n9 900 mg bis unter 1.000 mg

.na 1.000 mg bis unter 1.100 mg

.nb 1.100 mg oder mehr

Anmerkung:

Zur initialen Behandlung mit Ponesimod ist eine 14-tägige Auftitrierung vorgesehen. Hieraus ergibt sich eine Gesamtdosis für die 14-tägige Aufdosierungsphase in Höhe von 83 mg.

Nach dieser Aufdosierung beträgt die übliche Tagesdosis 20 mg.

Im Rahmen eines Aufenthaltes in der B48Z (MVD 17,8 Tage) werden im Rahmen der Erhaltungsdosis ca. 360 mg Ponesimod eingesetzt (18 Tage x 20 mg). In anderen Fallpauschalen oder bei längeren stationären Liegedauern auch weit höhere Dosisbereiche.

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Ponesimod ist ein selektiver Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1P1)-Modulator. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den auf Lymphozyten befindlichen S1P-Rezeptor 1 und hemmt die S1P Proteinaktivität. Ponesimod hemmt den Austritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten, wodurch die Anzahl der peripher zirkulierenden Lymphozyten vermindert wird. Der Mechanismus, durch den Ponesimod eine therapeutische Wirkung bei Multipler Sklerose ausübt, ist nicht geklärt, aber könnte eine Verringerung der Migration von Lymphozyten in das Zentralnervensystem beinhalten.

Indikation:

Ponesimod ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Bislang ist eine Zuordnung der zugehörigen Arzneimittelkosten einer entsprechenden Therapie bei noch fehlender Abbildbarkeit der Leistung über den OPS-Katalog nicht möglich.



Eine Analyse oder Berücksichtigung dieser Kosten im Zuge der Weiterentwicklung des DRG-Entgeltsystems ist daher noch nicht sachgerecht möglich.

Daher wird hiermit ein Antrag auf die Etablierung eines eigenen dosisdifferenzierten OPS-Kodes gestellt.

Dosierung:

Zur initialen Behandlung mit Ponesimod ist eine 14-tägige Auftitrierung vorgesehen.

Hierzu wird folgendes Schema verwendet:

Tag 1 & 2: 2 mg / Tag

Tag 3 & 4: 3 mg / Tag

Tag 5 & 6: 4 mg / Tag

Tag 7: 5 mg / Tag

Tag 8: 6 mg / Tag

Tag 9: 7 mg / Tag

Tag 10: 8 mg / Tag

Tag 11: 9 mg / Tag

Tag 12, 13 & 14: 10 mg / Tag

Hieraus ergibt sich eine Gesamtdosis für die 14-tägige Aufdosierungsphase in Höhe von 83 mg.

Nach dieser Aufdosierung beträgt die übliche Tagesdosis 20 mg.

Studienzusammenfassung:

Die Wirksamkeit von Ponesimod wurde in der Phase-3 Studie (OPTIMUM, NCT02425644) gezeigt, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Überlegenheitsstudie mit Parallelgruppen bei Patienten mit schubförmiger MS (relapsing MS, RMS), die 108 Wochen lang behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen waren RMS-Patienten mit schubförmig remittierender MS (relapsing remitting MS, RRMS) oder sekundär progredienter MS mit aufgesetzten Schüben (secondary progressive MS, SPMS), mit einem Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert von <5,5, und mit aktiver Erkrankung, die durch mindestens einen Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre oder durch mindestens eine Gadolinium-anreichernde-([GD+]-T1-Läsion innerhalb der letzten 6 Monate gekennzeichnet war.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder einmal täglich Ponesimod 20 mg oral nach einer 14-tägigen Dosistitutionsphase oder Teriflunomid 14 mg einmal täglich. Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen sowie zum Zeitpunkt eines vermuteten Rückfalls durchgeführt. MRT-Untersuchungen wurden zu Studienbeginn sowie in den Wochen 60 und 108 durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR) über den Behandlungszeitraum vom Studienbeginn bis zum Studienende (end of study, EOS). Die vorgegebene hierarchische Fallback-Testsequenz umfasste den primären Endpunkt und 4 sekundäre Endpunkte: die Änderung der Fatigue von Baseline zu Woche 108, gemessen anhand des Patientenfragebogens „Fatigue Symptoms and Impact Questionnaire – Relapsing Multiple Sclerosis (FSIQ–RMS)“; die kumulative Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen (combined unique active lesions, CUAL), definiert als [Gd+]-T1-Läsionen plus neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen [ohne Doppelzählung der Läsionen]) vom Ausgangswert bis Woche 108; die Zeit bis zur ersten nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression (confirmed disability accumulation, CDA); die Zeit bis zur ersten nach 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression. Eine bestätigte Behinderungsprogression über 12 Wochen war definiert als ein Anstieg des EDSS um mindestens 1,5 Punkte bei Probanden mit einem EDSS-Ausgangswert von 0, bei Probanden mit einem EDSS-Ausgangswert von 1,0 bis 5,0 als ein Anstieg des EDSS um mindestens 1,0 Punkte, und bei Probanden mit einem EDSS-Ausgangswert $\geq 5,5$ Punkte als ein Anstieg des EDSS um mindestens 0,5 Punkte, die gegenüber dem EDSS-Ausgangswert über 12 Wochen anhält.



In der OPTIMUM Studie wurden 1.133 Patienten randomisiert und entweder mit Ponesimod (N = 567) oder Teriflunomid 14 mg (N = 566) behandelt. 86,4% der mit Ponesimod behandelten Patienten und 87,5% der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten beendeten die Studie gemäß Protokoll.

Die Baselinecharakteristika der beiden Behandlungsgruppen waren ausgewogen. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 37 Jahre, 97% der Patienten waren weiß und 65% waren weiblich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,6 Jahre, die durchschnittliche Zahl von Schüben im Vorjahr betrug 1,3 der mittlere EDSS-Wert betrug 2,6 und 57% der Patienten waren mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt worden. Zu Studienbeginn hatten 40% der mit Ponesimod behandelten Patienten eine oder mehrere [Gd⁺]-T1-Läsionen (Mittelwert 1,9).

Die Auswertung von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Ausgangssituationen der Krankheitsaktivität, einschließlich aktiver und hochaktiver Verlaufsformen, zeigte, dass die Wirksamkeit von Ponesimod in Bezug auf den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte mit der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Ponesimod zeigte eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg auf den primären Endpunkt. Die jährliche Schubrate (ARR) von Ponesimod betrug 0,202 und war im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg, mit einer ARR von 0,290, um 30,5% reduziert ($p = 0,0003$).

Im sekundären Endpunkt, der Fatigue, erhoben anhand des FSIQ-RMS Fragebogens, zeigte Ponesimod ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg. Die mittlere Veränderung im FSIQ-RMS Wert (gemessen über einen Zeitraum von 7 Tagen) in Woche 108 unter Ponesimod betrug -0,01 und für Teriflunomid 14 mg 3,56 (mittlere Differenz im FSIQ-RMS Wert: -3,57 [95% CLs: -5,83, -1,32]). Der Unterschied war mit $p=0,0019$ statistisch signifikant. Ein Anstieg gegenüber dem Ausgangswert weist auf eine Verschlechterung der Fatigue hin.

In der Reduktion der kumulativen Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen (CUAL) über 108 Wochen war Ponesimod statistisch signifikant überlegen gegenüber Teriflunomid 14 mg. Die durchschnittliche Anzahl der CUAL zu Woche 108 betrug bei mit Ponesimod behandelten Patienten 1,41, bei mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten 3,16. Die Reduktion der CUAL im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg betrug 56% ($p < 0,0001$).

Ponesimod reduzierte das Risiko für eine über 12 Wochen bzw. 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression (CDA) im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg um 17% bzw. 16%, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es ist davon auszugehen, dass Ponesimod daher bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender MS eine wichtige Rolle spielen wird.

Für die Abbildung dieser Leistung ist daher ein eigener OPS-Kode dringend angezeigt.

Quelle:

SmPC Draft (Summary of products characteristics) (Eingereicht bei der EMA mit dem Zulassungsantrag vom März 2020)

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Derzeit existiert kein differenzierter OPS-Kode für die Gabe von Ponesimod.

Die fallbezogenen Arzneimittelkosten einer Ponesimod-Therapie liegen bei mehreren hundert Euro und sind bei fehlender Kodierbarkeit der Leistung noch nicht in die Kalkulation der DRG-Entgelte eingeflossen.

Aktuell besteht daher keine Möglichkeit, die Therapiekosten sachgerecht für die jeweilige Klinik zu erstatten. Erst mit der Aufnahme eigener Schlüsselnummern ist die Kalkulation einer DRG-Relevanz oder eines Zusatzentgeltes durch das InEK möglich.

Betrachtung der entsprechenden DRG-Zusammenhänge:

Die Diagnose G35.1- (Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf) wird im DRG-System 2021 hauptsächlich in der DRG B68D abgebildet.

B68D: Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose

Diese DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 0,570 bewertet. Bei einem angenommenen Bundesbasisfallwert von 3.750,00 € (derzeit noch nicht festgelegt) wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 2.137,5 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2021) vergütet. Die Sachkosten im Bereich der Arzneimittel betragen lediglich 25,40 €, also 1,37 % der Gesamtkosten (laut aG-DRG-Report-Browser 2021) von 1.854,11 €.

Mit relevanten Nebendiagnosen führt die Hauptdiagnose G35.1- hauptsächlich in die DRG B68A.

DRG B68A: Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie mit äußerst schweren CC, mehr als ein Belegungstag

Die DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 1,659 bewertet. Bei einem angenommenen Bundesbasisfallwert von 3.750,00 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 6.221,25 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2021) vergütet. Die Sachkosten im Bereich Arzneimittel betragen 84,48 €, also 1,56 % der Gesamtkosten (laut aG-DRG-Report-Browser 2021) von 5.410,45 €.

Mit Durchführung einer fachübergreifenden und anderen Frührehabilitation ab 14 Tagen (OPS 8-559.-) wird die DRG B48Z angesteuert.

B48Z: Frührehabilitation bei Multipler Sklerose und zerebellarer Ataxie, nicht akuter Para- / Tetraplegie oder anderen neurologischen Erkrankungen

Diese DRG wird im Jahr 2021 mit einem Relativgewicht von 1,561 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 3.750,00 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 5.853,75 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2021) vergütet. Die Sachkosten im Bereich Arzneimittel betragen 66,76 €, also 1,32 % der Gesamtkosten (laut aG-DRG-Report-Browser 2021) von 5.050,97 €.

In den relevanten DRGs B68D, B68A und B48Z betragen die Sachkosten für Arzneimittel lediglich zwischen 25,40 € und 84,48 € und machen nur 1 % bis ca. 2 % der Gesamtkosten der kalkulierten Fallpauschalen aus.

Die erwarteten fallbezogenen Kosten für die Therapie mit Ponesimod liegen in den o.g. DRGs zwischen 276 € und 972 €, bei längeren Liegedauern auch deutlich darüber. Damit übersteigen die erwartbaren Arzneimittelkosten für den Einsatz von Ponesimod die kalkulierten Arzneimittelkosten dieser DRGs um ein Vielfaches.

Der bestehende, allgemeine OPS-Kode 8-547.2 (Immuntherapie mit Immunmodulatoren) ist bislang nicht erlöswirksam im Zusammenhang mit der Behandlung einer MS, bzw. in den für die MS relevanten DRG-Fallpauschalen.

Eine Erstattung über den o.g. OPS-Kode für die Immuntherapie bei dem Einsatz von Ponesimod ist daher nicht möglich.



Andere Wirkstoffe im Kontext der MS-Therapie sind bereits vollumfänglich über eigene OPS-Kodes, NUBs mit dem Status 1 oder auch Zusatzentgelte im System 2021 abgebildet (Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab und Cladribin).

Die Etablierung eines eigenen OPS-Kodes für die Therapie mit Ponesimod ist daher dringend erforderlich.

Quellen:

Fallpauschalen-Katalog 2021 (InEK)

GDRGBrowser_2018_2019 (InEK)

G-DRG-Report-Browser_2021 (InEK)

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

SmPC Draft (Summary of products characteristics) (Eingereicht bei der EMA mit dem Zulassungsantrag vom März 2020)

National Multiple Sclerosis Society. Relapsing-Remitting MS (RRMS). Verfügbar unter: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>.

Efficacy and safety of ponesimod compared to teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group phase 3 OPTIMUM study. ECTRIMS Online Library. Kappos L. 09/11/19; 279416; 93.

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die Gabe von Ponesimod verursacht tägliche Therapiekosten in Höhe von 50 - 55 €.

Unter Berücksichtigung der mittleren Verweildauer (MVD) der relevanten DRGs ergeben sich folgende Gesamttherapiekosten:

B68D: MVD 6,1 Tage (6 Tage x 50 - 55 €) = 300 - 330 €

B68A: MVD 16,6 Tage (17 Tage x 50 - 55 €) = 850 - 935 €

B48Z: MVD 17,8 Tage (18 Tage x 50 - 55 €) = 900 - 990 €

Die Kosten von Ponesimod liegen somit auf einem ähnlichen Niveau, wie die bereits verfügbaren Wirkstoffe im Rahmen der MS-Behandlung, welche anteilig schon über NUBs mit dem Status 1 (Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribin) oder als Zusatzentgelte (Natalizumab) im DRG-System abgebildet sind.

Um für den Wirkstoff Ponesimod für die o. g. Indikationen ein NUB-Entgelt oder ein Zusatzentgelt einführen zu können, ist die Abbildung des Medikamentes und der Dosisklassen im OPS erforderlich.

**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) ***

Ponesimod stellt einen neuen Vertreter im Zuge der pharmakologischen MS-Behandlung in der Gruppe der S1P-Modulatoren dar, welcher die bestehenden Behandlungsoptionen erweitern wird.

Es ist zu erwarten, dass Ponesimod im Austausch zu einer bisherigen MS-Pharmakotherapie eingesetzt werden kann.

Die Kosten von Ponesimod liegen auf einem ähnlichen Niveau, wie die bereits verfügbaren Wirkstoffe im Rahmen der MS-Behandlung, welche anteilig schon über NUBs mit dem Status 1 (Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribin) oder als Zusatzentgelte (Natalizumab) im DRG-System abgebildet sind.

g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Die Kategorie G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf wurde im Bereich der Hauptabteilungen als Hauptdiagnose bei 15.311 stationären Fällen kodiert.

Davon liegen allein 15.100 Fälle in den drei oben betrachteten DRG Fallpauschen (B68D, B48Z und B68A). In weiteren 8.445 Fällen wurde die G35.1- als Nebendiagnose mit angegeben.

Generell kommen also relevant viele stationäre Fälle für eine Therapie mit Ponesimod in Frage.

Grundlagen der Berechnungen:
GDRG-Browser_2018_2019 (InEK)

h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant

8. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

8-547.2 Andere Immuntherapie, mit Immunmodulatoren
Derzeit existiert kein individueller OPS-Kode für die Gabe von Ponesimod.

9. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)