

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid**

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Mai 2013 (BAnz AT 25.02.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Teriflunomid wie folgt ergänzt:

Teriflunomid

Beschluss vom: 20. März 2014

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN-β) 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten (TENERE)

Endpunktkategorie Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN β-1a 44 µg		Teriflunomid 14 mg vs. IFN β-1a 44 µg
	N	Ergebnis/ Ereignisan- teil	N	Ergebnis/ Ereignisan- teil	RR [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Todesfälle ¹	110	0 (0 %)	101	0 (0 %)	Keine Todesfälle
Morbidität					
Schubbezogene Endpunkte (EDSS-basiert) ²					
Patienten mit bestätigtem Schub	111	26 (23,4 %)	104	16 (15,4 %)	1,52 [0,87; 2,67] p = 0,143
Wahrscheinlichkeit eines Schubes bis Woche 96	111	KM-Schätzer [95 % KI]	104	KM-Schätzer [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert
		0,29 [0,19; 0,40]		0,19 [0,10; 0,27]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN β -1a 44 μ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN β -1a 44 μ g		
	N	Schubrate [95 % KI]	N	Schubrate [95 % KI]	IDR [95 % KI] p-Wert		
Jährliche Schubrate	111	0,26 [0,15; 0,44]	104	0,22 [0,11; 0,42]	1,20 [0,62; 2,30] p = 0,590		
Mindestens 12 Wochen anhaltende Behinderungsprogression (EDSS-basiert)							
Patienten mit Behinderungsprogression	111	Pat. mit Ereignis N (%)	104	Pat. mit Ereignis N (%)	RR [95 % KI] p-Wert		
		10 (9,0 %)		9 (8,7 %)	1,04 [0,44; 2,46] p = 0,927		
Zeit bis zur Behinderungsprogression	111	KM-Schätzer [95 % KI]	104	KM-Schätzer [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert		
		0,12 [0,05; 0,20]		0,10 [0,04; 0,16]	0,98 [0,40; 2,42] p = 0,969		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 48 Wochen³							
Endpunkte	Teriflunomid 14 mg			IFN β -1a 44 μ g			Teriflunomid 14 mg vs. IFN β -1a 44 μ g
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MD [95 % KI] p-Wert
FIS Gesamtwert ⁴	106	42,5	4,10	97	34,2	9,10	-5,00 [-12,31; 2,31] p = 0,179
Kognitive Dimension	106	10,2	0,87	97	7,8	2,34	-1,47 [-3,51; 0,58] p = 0,160
Physische Dimension	106	12,6	1,19	97	11,1	1,51	-0,32 [-2,37; 1,73] p = 0,762
Psychosoziale Dimension	106	19,7	2,70	97	15,4	5,52	-2,81 [-6,51; 0,89] p = 0,136
Nebenwirkungen							
Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN β -1a 44 μ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN β -1a 44 μ g		
	N	Pat. mit Ereignis N (%)	N	Pat. mit Ereignis N (%)	RR [95 % KI] p-Wert		
UE	110	102 (92,7 %)	101	97 (96,0 %)			
SUE	110	4 (3,6 %)	101	6 (5,9 %)	0,61 [0,18; 2,11] p = 0,525		
Abbruch wegen UE, ohne Schwangerschaft, Untersuchungen	110	7 (6,4 %)	101	9 (8,9 %)	0,71 [0,28; 1,85] p = 0,529		
Abbruch wegen UE ohne Schwangerschaft	110	12 (10,9 %)	101	20 (19,8 %)	0,55 [0,28; 1,07] p = 0,081		

Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN β-1a 44 µg		Teriflunomid 14 mg vs. IFN β-1a 44 µg	
	N	Pat. mit Ereignis N (%)	N	Pat. mit Ereignis N (%)	AD ⁵ in prozentualen Anteilen	RR [95 % KI] p-Wert
Reaktionen an Injektionsstelle	110	0	101	22 (21,8 %)	21,8	0,10 [0,04; 0,24] p < 0,001
Grippeähnliche Symptome	110	3 (2,7 %)	101	54 (53,5 %)	50,7	0,05 [0,02; 0,16] p < 0,001
Alopezie	110	22 (20,0 %)	101	1 (1,0 %)	- 19,0	7,01 [2,95; 16,65] p < 0,001
Diarrhoe	110	23 (20,9 %)	101	8 (7,9 %)	- 13,0	2,64 [1,24; 5,63] p = 0,008
Übelkeit und Erbrechen	110	15 (13,6 %)	101	5 (5,0 %)	- 8,7	2,75 [1,04; 7,31] p = 0,033

Daten aus der IQWiG Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; EDSS = Expanded Disability Status Scale; FIS = Fatigue Impact Scale; FS = Funktionelle Systeme; HR = Hazard Ratio; IDR = Inzidenzdichteverhältnis (Rate Ratio); IFN β-1a = Interferon beta-1a; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; MW = Mittelwert; N = Anzahl; RR = Relatives Risiko; SB = Studienbeginn; SE = Studienende; SOC = Systemorganklasse der MEDRA; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

¹ Todesfälle in Bezug auf Safety Population mit wenigstens einmaliger Arzneimittel-Gabe

² Schub: Symptomverschlechterung um ≥ 0,5 Punkte der EDSS (Außer bei Ausgangs-EDSS = 0, dann ≥ 1 Punkt) oder Erhöhung um ≥ 1 Punkt in 2 FS oder um ≥ 2 Punkte in einem FS, der für mehr als 24 Stunden anhält und nicht von Fieber begleitet ist

³ Symptomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit dem Symptom „Fatigue“ einhergeht

⁴ hohe FIS Werte entsprechen niedriger symptom-spezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität

⁵ Angaben nur bei statistisch signifikanten Unterschieden

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 85 000 - 105 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aubagio® (Wirkstoff: Teriflunomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Februar 2014):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human_med_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Die Einleitung und leitende Therapieentscheidung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen. Die Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose zu überwachen.

Der EPAR beschreibt, dass zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens und danach alle Ärzte / Angehörige der Gesundheitsberufe, die erwartungsgemäß Aubagio® anwenden werden, u.a. eine Patienteninformationskarte und einen Gesprächsleitfaden für Ärzte / Angehörige der Gesundheitsberufe erhalten sollen, in welchen die folgenden wichtigen Informationen enthalten sind:

- Risiko einer Beeinträchtigung der Leberfunktion und Notwendigkeit von Leberfunktionsuntersuchungen vor und regelmäßig während der Behandlung
- Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung
- Mögliches Risiko von Teratogenität, Notwendigkeit zuverlässiger Kontrazeption
- Risiko einer Blutdruckerhöhung
- Risiko hämatologischer Wirkungen
- Risiko von Infektionen

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teriflunomid (Aubagio®)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glatirameracetat (Copaxone®)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	365	52
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	365	182,5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg bzw. mg)	Anzahl Applikations-einheiten je Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Teriflunomid (Aubagio®)	14 mg	84 Filmtabletten	365 Filmtabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg	90 Fertigspritzen	365 Fertigspritzen
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Injektionen
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	250 µg	45 Substanz und Lösungsmittel zur Injektion	182,5 Injektionen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Teriflunomid (Aubagio®)	5 557,86 €	5 286,80 € [1,80 € ⁶ ; 269,26 € ⁷]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glatirameracetat (Copaxone®)	4 878,90 €	4 389,52 € [1,80 € ⁶ ; 487,58 € ⁷]
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	5 112,60 €	4 678,72 € [1,80 € ⁶ ; 432,08 € ⁷]
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	4 140,11 €	3 938,45 € [1,80 € ⁶ ; 199,86 € ⁷]

⁶Rabatt nach § 130 SGB V

⁷Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
--------------------------	----------------------------------

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Teriflunomid	22 972,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glatirameracetat (Copaxone®)	17 801,95 €
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	20 274,45 €
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	15 972,60 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken