

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Teriflunomid ist der 1. Oktober 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. September 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre

therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik¹ gemäß der Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Teriflunomid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zugelassenes Anwendungsgebiet von Teriflunomid (Aubagio®) gemäß Fachinformation:

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

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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

Zu 1. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN β), Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Dimethylfumarat.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Azathioprin ist nicht angezeigt, da gemäß Fachinformation die Behandlung mit Azathioprin erfolgen soll, wenn eine Therapie mit IFN β nicht möglich ist.

Fingolimod ist nicht angezeigt; da eine die Behandlung mit Fingolimod nur für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN β indiziert ist.

Glucocorticoide sind für die Therapie eines akuten Schubes zugelassen.

Natalizumab ist ebenfalls nicht angezeigt, da die Behandlung als Monotherapie bei entweder a) hoher Krankheitsaktivität trotz Therapie mit einem IFN β oder Glatirameracetat oder b) rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, zugelassen ist.

Mitoxantronhydrochlorid ist nicht angezeigt, da die Behandlung bei sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien angezeigt ist.

Zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3. Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor.

Aus diesen kann für keines der beiden Arzneimittel ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose abgeleitet werden.

Zu Fingolimod liegt der Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 29.03.2012 vor. Fingolimod ist nur für ein begrenztes Patientenkollektiv des von der Zulassung von Teriflunomid umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und keine Basistherapie. Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ergab für Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dieser Beschluss zur Nutzenbewertung wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl des zugrunde liegenden Patientenkollektives und in Hinblick auf das erhöhte Risikoprofil für Patienten mit kardialen Risiken auf 3 Jahre befristet.

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013, Dimethylfumarat erst seit dem 1. März 2014 in Deutschland im Verkehr, es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diese beiden Wirkstoffe. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z.B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der

Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 Verfo („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In die Bewertung wurde eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Teriflunomid (TFN) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen (TENERE). Die TENERE-Studie ist eine offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von TFN (in 2 unterschiedlichen Dosierungen: 7 mg bzw 14 mg) mit IFN β -1a 44 μ g s.c.. In die TENERE-Studie wurden Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung wurden gegenüber dem Vergleichsarm ausschließlich Patienten berücksichtigt, die eine zulassungskonforme Dosierung von 14 mg TFN erhielten. Der Anteil der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit RRMS betrug im Behandlungsarm mit TFN 97,3 %, im Vergleichsarm mit IFN β -1a 100 %. Aufgrund des nur sehr kleinen Anteils der nicht zulassungskonformen Studienpopulation werden die Gesamtergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das neurologische Defizit der Patienten wurde mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS)² gemessen, die auf der standardisierten Untersuchung von 8 neurologischen Funktionssystemen (FS) beruht. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen EDSS-Wert \leq 5,5 aufwiesen. Somit wurde entsprechend der EDSS-Operationalisierung nur der Teil der Patientenpopulation untersucht, der ohne Hilfe und Rast mind. etwa 100 m gehfähig war; Patienten mit einem geringeren EDSS Score als 5,5 (Anteil der Patienten mit EDSS \leq 3,5 in allen Behandlungsgruppen der TENERE Studie über 80%) haben entsprechend einen noch geringeren Behinderungsgrad.

Die Patienten wurden den 3 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (TFN 7 mg, TFN 14 mg und IFN β -1a 44 μ g s.c.). Die Randomisierung war stratifiziert nach Region und EDSS-Ausgangswert (\leq 3,5 / $>$ 3,5).

Die Behandlungsdauer der Patienten variierte zwischen minimal 48 Wochen und (erwartet) maximalen 118 Wochen, die tatsächliche maximale Behandlungsdauer für den ersten randomisierten Patienten betrug ca. 115 Wochen. Alle Patienten der Studie wurden solange behandelt, bis der letzte randomisierte Patient eine Behandlungsdauer von 48 Wochen beendet hatte. Die tatsächlichen Behandlungsdauern mit den untersuchten Wirkstoffen TFN vs. IFN β -1a betragen zum Ende der Studie im Median 449,5 vs. 421,0 Tage. Die

² Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-5-

Behandlungsdauer war damit im Median kürzer als die von den Zulassungsbehörden geforderte Mindestbeobachtungsdauer von 2 Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer führte unterstützend zum vorgelegten direkten Vergleich einen indirekten Vergleich von TFN gegenüber IFN β -1a 44 μ g s. c. durch, für den er 3 Studien vorlegte. Dabei verglichen 2 Studien TFN mit Placebo (Studien TEMSO und TOWER) und eine Studie IFN β -1a 44 μ g s. c. mit Placebo (PRISMS-Studie). Der pharmazeutische Unternehmer führte einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo durch und fasste den resultierenden Effektschätzer mit dem Ergebnis der direkt vergleichenden TENERE-Studie zu einer Gesamtaussage zusammen („indirekter Vergleich + TENERE“). Dieser indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von TFN aus dem direkten Vergleich zu stützen. Zum einen ist der Studienpool des indirekten Vergleichs aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN β -1a 44 μ g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN β -1a 30 μ g i.m. (Avonex®) unvollständig. Zum anderen bestehen bei mehreren Punkten Zweifel an der inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien und insbesondere der Studienpopulationen. So unterscheiden sich die Studienpopulationen der für den indirekten Vergleich eingesetzten Studien PRISMS, TEMSO und TOWER in Hinblick auf die verwendeten Diagnosekriterien, den Anteil der vorbehandelten Patienten und die Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten. Darüber hinaus wurde die vorliegende statistische Heterogenität zwischen den Studien TEMSO und TOWER im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht adäquat berücksichtigt.

Da der indirekte Vergleich nicht geeignet war, Aussagen zum Zusatznutzen von TFN zu stützen, erfolgte die Bewertung ausschließlich auf Basis der direkt vergleichenden Studie TENERE. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für diese Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte (mit Ausnahme der Gesamtmortalität) wurde aufgrund der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie der grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte als hoch eingestuft.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Teriflunomid wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft den Zusatznutzen von Teriflunomid für Patienten mit schubförmig-remittierender MS auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht belegt ein.

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Sowohl im TFN-Arm (14 mg) als auch im IFN β -1a (44 μ g s.c.) Arm der TENERE-Studie sind keine Patienten verstorben. Die Studie war aufgrund ihrer Größe und auch ihrer Dauer nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich der Mortalität aufzudecken. Ein Zusatznutzen von TFN ist für diesen Endpunkt insgesamt nicht belegt.

Morbidität

Die Zielgrößen zu Schüben und Behinderungsprogression werden in der Gesamtschau als Morbiditätsendpunkte interpretiert.

Dabei wurden Schübe anhand eines a priori definierten Responsekriteriums ausgewertet, die Kriterien zur Auswertung der Behinderungsprogression wurden nach den Angaben des

pharmazeutischen Unternehmers jedoch post hoc und unverblindet angewendet. Die zur Definition der Schübe und der Messung der Behinderungsprogression herangezogene EDSS ist als Skala im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert, die Intra- und Interobserver-Reliabilität ist allerdings gering.

Schübe wurden in der Studie wie folgt definiert: Auftreten eines neuen klinischen Zeichens / Symptoms oder die klinische Verschlechterung eines vorhandenen Symptoms (eines, das mindestens 30 Tage lang stabil war), die mindestens 24 h anhielt und nicht von Fieber begleitet war. Im Vergleich zu der vorherigen stabilen Symptomeinstufung wurde als Schub erfasst, wenn 1) entweder eine Erhöhung um 1 Punkt in mindestens 2 FS-Funktionen oder eine Erhöhung um 2 Punkte in mindestens einer FS-Funktion (ausgenommen Darm / Blase und Gehirn) gemessen wurde oder 2) eine Erhöhung um mindestens 0,5 Punkte im EDSS-Wert (es sei denn, der EDSS war vorher 0, dann war eine Erhöhung um 1,0 Punkte gefordert) gemessen wurde. Die schubbezogenen Endpunkte „Patienten mit bestätigtem Schüben“ und „Dauer bis zum bestätigten Schub“ sowie „jährliche Schubrate“ wurden eingeschlossen, der Endpunkt schubfreie Patienten aufgrund seiner Redundanz zum Endpunkt „Patienten mit bestätigtem Schub“ ausgeschlossen.

Der Anteil von Patienten mit bestätigtem Schub betrug für TFN 23,4 %, für IFN β -1a 44 mg s.c. 15,4%. Die Wahrscheinlichkeit eines Schubes bis zur 96. Woche betrug für TFN 29 %, für IFN β -1a 19 %. Die Jährliche Schubrate lag für TFN bei 0,26/Jahr, bei IFN β -1a bei 0,22/Jahr.

Als Behinderungsprogression wurde eine mindestens 12 Wochen anhaltende 1-Punkt-Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (in den Fällen mit Ausgangswert $\leq 5,5$) oder eine Erhöhung um mindestens 0,5 Punkte (in den Fällen mit Ausgangswert $> 5,5$) gewertet.

Der Anteil von Patienten mit Behinderungsprogression unterschied sich nur geringfügig zwischen den Behandlungsgruppen, der Anteil betrug für TFN 9,0 %, für IFN β -1a 8,7 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bis zur Woche 96 lag bei 12 % für TFN und bei 10 % für IFN β -1a.

Weiterhin stellte der pharmazeutische Unternehmer dar, dass in der TENERE-Studie keine Daten für einen ausreichend langen Zeitraum vorliegen.

Da die EDSS allgemein als nicht linear und die einzelnen Schritte auf der EDSS als nicht äquidistant angesehen wird sowie die Reliabilität gering ist, wurde die mittlere Änderung des EDSS-Wertes nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Weder hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte noch hinsichtlich der Endpunkte zur Behinderungsprogression zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den schubbezogenen Endpunkten deuten die beobachteten Unterschiede eher auf einen ungünstigen Effekt von TFN hin. Bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsmitteln minimal. Es ist zu beachten, dass die Studie aufgrund der kurzen Studiendauer nicht geeignet war, um relevante Effekte hinsichtlich der Behinderungsprogression nachzuweisen.

Ein Zusatznutzen von TFN ist für die genannten Morbiditätseindpunkte nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie TENERE wurde die Symptomatik der Erschöpfung (Fatigue) und deren individuelle Konsequenzen mittels der Fatigue Impact Scale (FIS) gemessen. Es handelt sich um ein validiertes, patientenbezogenes Messinstrument, das entwickelt wurde, um den

Einfluss der wahrgenommenen Erschöpfung auf das Leben von Menschen mit MS zu untersuchen. Demnach handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der symptom-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein hoher Wert auf der FIS entspricht einer niedrigen symptom-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Im FIS Gesamtwert wurde nach 48 Wochen eine um 5 Skalenpunkte geringere Erhöhung für die mit TFN behandelten Patienten festgestellt.

Beim FIS-Gesamtwert sowie den Werten der 3 Subskalen (kognitive, physische und psychosoziale Dimension) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist zu beachten, dass ein großer Teil der Daten zu Woche 48 nicht explizit beobachtet wurde (Keine Ergebnisse zu Messzeitpunkt 48 Wochen: TFN 22 %, IFN β -1a 33 %).

Darüber hinaus zeigte sich ein auffälliger Unterschied der Ausgangswerte zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten mit TFN hatten dabei konsistent über die 3 Subskalen hinweg höhere Werte (im Mittel jeweils ca. 0,2 Standardabweichungen). Insgesamt ist für den Endpunkt Lebensqualität kein Zusatznutzen von TFN gegenüber IFN β -1a belegt.

Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug für TFN 3,6 %, für IFN β -1a 5,9 %. Er unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht maßgeblich und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Für diesen Endpunkt ist ein geringerer / größerer Schaden von TFN nicht belegt.

Der Anteil von Patienten mit dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ betrug für TFN 6,4 %, für IFN β -1a 8,9 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft bzw. aufgrund von Untersuchungen (Laborwert-Veränderungen) nicht als relevante Ereignisse gewertet wurden.

Dies unterscheidet sich maßgeblich von der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertung, in der diese Ereignisse erfasst wurden. In dieser Auswertung zeigte das Ergebnis einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von TFN. Eine Sensitivitätsanalyse, in der auch Behandlungsabbrüche aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) berücksichtigt wurden (jedoch keine aufgrund von Schwangerschaft), fand die folgenden Anteile von Abbrüchen wegen UE: TFN 10,9 % vs. IFN β -1a 19,8 %. Auch bei Berücksichtigung der Untersuchungsbefunde zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Studienabbruch aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen. Dies stützt das vorliegende Ergebnis. Somit ist für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein geringerer oder größerer Schaden von TFN nicht belegt.

Reaktionen an der Injektionsstelle (TFN 0 % vs. IFN β -1a 21,8 %) und grippeähnliche Symptome (TFN 2,7 % vs. IFN β -1a 53,3 %) traten bei der Behandlung mit IFN β -1a häufiger auf als bei TFN. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Die Mehrheit dieser Ereignisse war von milder bzw. moderater Intensität. Für die beiden Endpunkte „Reaktionen an der Injektionsstelle“ und „grippeähnliche Symptome“ ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von TFN.

Der Endpunkt Kopfschmerzen (Gruppenbezeichnung der hohen Ebene nach MEDRA) wurde im Dossier angeführt, wird für die Nutzenbewertung aufgrund der Überschneidung mit dem Symptomkomplex grippeähnliche Symptome jedoch nicht berücksichtigt.

Übelkeit / Erbrechen (TFN 13,6 % vs. IFN β -1a 5,0%), Alopezie (TFN 20,0 % vs. IFN β -1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN β -1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN β -1a. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Die Mehrheit

dieser Ereignisse war von milder bzw. moderater Intensität. Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von TFN.

Gesamtbewertung

Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.

Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TNF im Vergleich zu IFN β -1a konnte nicht nachgewiesen werden³.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a fest.

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

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation beruhen auf Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA). Der Morbi-RSA erfasst Multiple Sklerose (MS) und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe 072 (HMG072). Dem im Oktober 2012 vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Jahresausgleichbescheid für das Jahr 2011⁴ lässt sich entnehmen, dass 182 136 Patienten der HMG072 zugeordnet werden. Aufgrund von Literaturangaben ist davon auszugehen, dass 96 % der Patienten der HMG072 eine MS-Diagnose aufweisen, davon sind 97 % 18 Jahre und älter. Die Erkrankung dieser Patienten ist gemäß der vom pharmazeutische Unternehmer im Dossier dargestellten Daten des Deutschen MS-Registers zu 57 % als RRMS zu klassifizieren. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 96 675 Patienten. Mit einem Unsicherheitskorridor von ± 10 % ergibt sich bei Rundung auf die jeweils nächsten 5000 eine Spanne von 85 000 bis 105 000 Patienten.

2.3 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. Leitende Therapieentscheidungen, die auch ggf. einen Wechsel des Wirkstoffs umfassen, müssen durch die genannten Fachärzte getroffen werden. Die Überwachung der Therapie,

³ Assessment report AUBAGIO, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000, EMA 2013: S. 128. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf

⁴ Bundesversicherungsamt. Jahresausgleichbescheid-Risikogruppenanteile von 2011 http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/JAB_2011.xls

die u.a. auch die Kontrolle von Laborparametern umfasst, kann auch durch andere Fachärzte mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2014).

Kosten der Arzneimittel

Für die Berechnung der Kosten wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen und Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen jeweils empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zu Teriflunomid (Aubagio®): Nach Angaben der Fachinformation 1 Tablette täglich, daher sind jährlich 365 Tabletten erforderlich.

Zu IFN β -1a: (hier Avonex®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

Zu IFN β -1b: (hier Extavia®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgt die Injektion an jedem zweiten Tag, daher sind jährlich 182,5 Injektionen erforderlich.

Zu Glatirameracetat (Copaxone®): Nach Angaben der Fachinformation tägliche Injektionen, daher sind jährlich 365 Injektionen erforderlich.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei TFN, Glatirameracetat, IFN β -1a und IFN β -1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Groupe/Genzyme hat mit Schreiben vom 14. Mai 2012, eingegangen am 15. Mai 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. Juli 2012 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Zuge weiterführender Beratungen für den Wirkstoff TFN die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose zur Reduktion der Schubfrequenz und Hinauszögerung der Behinderungsprogression“ am 23. Oktober 2012 modifiziert, der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 30. Oktober 2012 über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. September 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. September 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Teriflunomid ist 1. Oktober 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Teriflunomid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2012	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. Februar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2014 4. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken