



**über die 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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
6. Anhang .....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	20
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>26</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	26
2. Bewertungsentscheidung .....	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	26
2.2 Nutzenbewertung .....	26
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	26
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27
2.2.4 Therapiekosten .....	27
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>28</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37

5.1	Stellungnahme der Genzyme GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	95
5.3	Stellungnahme Dr. Michael Lang.....	119
5.4	Stellungnahme Professor Dr. Heinz Wiendl.....	127
5.5	Stellungnahme Professor Dr. Mathias Mäurer.....	133
5.6	Stellungnahme der Teva GmbH.....	142
5.7	Stellungnahme der Ratiopharm GmbH.....	152
5.8	Stellungnahme Professor Dr. Paul.....	158
5.9	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	162
5.10	Stellungnahme Dr. Becker.....	168
5.11	Stellungnahme Professor Chan.....	173
5.12	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	178
5.13	Stellungnahme der Medac GmbH.....	186
5.14	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	192
5.15	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	196
5.16	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	206
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>221</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>221</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>249</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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 Methodik<sup>1</sup> 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  $\beta$ ) 1a oder IFN  $\beta$ -1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

---

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

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 (RMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

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

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

Fingolimod ist nicht angezeigt; da eine die Behandlung mit Fingolimod nur für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN  $\beta$  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  $\beta$  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 sekundärprogredienter 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 Basisthera-

pie. 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 Patientenanzahl 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  $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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  $\beta$ -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)<sup>2</sup> 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  $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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  $\beta$ -1a betragen zum Ende der Studie im Median 449,5 vs. 421,0 Tage. Die 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  $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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  $\beta$ -1a 44  $\mu$ 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  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s. c. (Rebif<sup>®</sup>) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN  $\beta$ -1a 30  $\mu$ g i.m. (Avonex<sup>®</sup>) 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 Berücksich-

---

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

tigung 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  $\beta$ -1a (44  $\mu$ 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 Schub“ 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  $\beta$ -1a 44 mg s.c. 15,4%. Die Wahrscheinlichkeit eines Schubes bis zur 96. Woche betrug für TFN 29 %, für IFN  $\beta$ -1a 19 %. Die Jährliche Schubrate lag für TFN bei 0,26/Jahr, bei IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -1a 8,7 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bis zur Woche 96 lag bei 12 % für TFN und bei 10 % für IFN  $\beta$ -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 Behandlungsarmen 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 Morbiditätsendpunkte 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 Skaleneinheiten 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  $\beta$ -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  $\beta$ -1a belegt.

### Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug für TFN 3,6 %, für IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -1a 21,8 %) und grippeähnliche Symptome (TFN 2,7 % vs. IFN  $\beta$ -1a 53,3 %) traten bei der Behandlung mit IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -1a 5,0%), Alopezie (TFN 20,0 % vs. IFN  $\beta$ -1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN  $\beta$ -1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN  $\beta$ -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 TFN im Vergleich zu IFN  $\beta$ -1a konnte nicht nachgewiesen werden<sup>3</sup>.

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  $\beta$ -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 2011<sup>4</sup> 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  $\pm 10$  % 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 Au-

<sup>3</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf)

<sup>4</sup> Bundesversicherungsamt. Jahresausgleichbescheid-Risikogruppenanteile von 2011

[http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-  
Dateien%20und%20Auswertungen/JAB\\_2011.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/JAB_2011.xls)

bagio<sup>®</sup> (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](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, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>): Nach Angaben der Fachinformation 1 Tablette täglich, daher sind jährlich 365 Tabletten erforderlich.

Zu IFN  $\beta$ -1a: (hier Avonex<sup>®</sup>): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

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

Zu Glatirameracetat (Copaxone<sup>®</sup>): 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. Regelmäßige 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  $\beta$ -1a und IFN  $\beta$ -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 Dossiers 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 Dossiers 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

## **5. 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), 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: 20. März 2014  
BAnz. AT 14.04.2014 B1

### 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- $\beta$ ) 1a oder IFN- $\beta$  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 $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g
	N	Ergebnis/ Ereignisan- teil	N	Ergebnis/ Ereignisan- teil	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Todesfälle <sup>1</sup>	110	0 (0 %)	101	0 (0 %)	Keine Todesfälle
<b>Morbidität</b>					
Schubbezogene Endpunkte (EDSS-basiert) <sup>2</sup>					
Patienten mit bestä- tigtem 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] 0,29 [0,19; 0,40]	104	KM-Schätzer [95 % KI] 0,19 [0,10; 0,27]	HR [95 % KI] p-Wert 1,46 [0,78; 2,73] p = 0,229

Endpunktkategorie Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ 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		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 48 Wochen<sup>3</sup></b>							
Endpunkte	Teriflunomid 14 mg			IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g			Teriflunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MD [95 % KI] p-Wert
FIS Gesamtwert <sup>4</sup>	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
<b>Nebenwirkungen</b>							
Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ 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 $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Teriflunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g	
	N	Pat. mit Ereignis N (%)	N	Pat. mit Ereignis N (%)	AD <sup>5</sup> 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  $\beta$ -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

<sup>1</sup> Todesfälle in Bezug auf Safety Population mit wenigstens einmaliger Arzneimittel-Gabe

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

<sup>3</sup> Symptomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit dem Symptom „Fatigue“ einhergeht

<sup>4</sup> hohe FIS Werte entsprechen niedriger symptomspezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität

<sup>5</sup> 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):

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Teriflunomid (Aubagio®)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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 Applikationseinheiten je Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
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 € <sup>6</sup> ; 269,26 € <sup>7</sup> ]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glatirameracetat (Copaxone®)	4 878,90 €	4 389,52 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 487,58 € <sup>7</sup> ]
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	5 112,60 €	4 678,72 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 432,08 € <sup>7</sup> ]
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	4 140,11 €	3 938,45 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 199,86 € <sup>7</sup> ]

<sup>6</sup>Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>7</sup>Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2014

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**

### Jahrestherapiekosten:

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Teriflunomid (Aubagio<sup>®</sup>) 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- $\beta$ ) 1a oder IFN- $\beta$  1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



## Studienergebnisse nach Endpunkten (TENERE)

Endpunktkategorie Endpunkt	Terifunomid 14 mg		IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Terifunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	RR [95 %-KI] p-Wert		
<b>Mortalität</b>							
Todesfälle <sup>1</sup>	110	0 (0 %)	101	0 (0 %)	Keine Todesfälle		
<b>Morbidität</b>							
<b>Schubbezogene Endpunkte (EDSS-basiert)<sup>2</sup></b>							
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]		1,46 [0,78; 2,73] p = 0,229	
Endpunktkategorie Endpunkt	Terifunomid 14 mg		IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g		Terifunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ 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		
<b>Mindestens 12 Wochen anhaltende Behinderungsprogression (EDSS-basiert)</b>							
Patienten mit Behinderungspro- gression	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 Behinderungsprogres- sion	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	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 48 Wochen<sup>3</sup></b>							
Endpunkte	Terifunomid 14 mg			IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g			Terifunomid 14 mg vs. IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g
	N	SB MW	SE Änd.	N	SB MW	SE Änd.	MD [95 % KI] p-Wert
FIS Gesamtwert <sup>4</sup>	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

<sup>1</sup> Todesfälle in Bezug auf Safety Population mit wenigstens einmaliger Arzneimittel-Gabe<sup>2</sup> Schub: Symptomverschlechterung um  $\geq 0,5$  Punkte der EDSS (Außer bei Ausgangs-EDSS = 0, dann  $\geq 1$  Punkt) oder Erhöhung um  $\geq 1$  Punkt in 2 FS oder um  $\geq 2$  Punkte in einem FS, der für mehr als 24 Stunden anhält und nicht von Fieber begleitet ist<sup>3</sup> Symptom-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit dem Symptom „Fatigue“ einhergeht<sup>4</sup> hohe FIS Werte entsprechen niedriger symptom-spezifischer gesundheitsbezogener Lebensqualität



## Nebenwirkungen

Endpunkt	Teriflunomid 14 mg		IFN β-1a 44 µg		Teriflunomid 14 mg vs. IFN β-1a 44 µg RR [95 % KI] p-Wert
	N	Pat. mit Ereignis N (%)	N	Pat. mit Ereignis N (%)	
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 <sup>5</sup> 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

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<sup>®</sup> (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](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<sup>®</sup> anwenden werden, u. a. eine Patienteninformationskarte und einen

<sup>5</sup> Angaben nur bei statistisch signifikanten Unterschieden



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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Teriflunomid (Aubagio <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	365	52
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia <sup>®</sup> )	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	365	182,5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg bzw. mg)	Anzahl Applikationseinheiten je Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Teriflunomid (Aubagio <sup>®</sup> )	14 mg	84 Filmtabletten	365 Filmtabletten
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	20 mg	90 Fertigspritzen	365 Fertigspritzen
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex <sup>®</sup> )	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Injektionen
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia <sup>®</sup> )	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Teriflunomid (Aubagio <sup>®</sup> )	5 557,86 €	5 286,80 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 269,26 € <sup>7</sup> ]
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	4 878,90 €	4 389,52 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 487,58 € <sup>7</sup> ]
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex <sup>®</sup> )	5 112,60 €	4 678,72 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 432,08 € <sup>7</sup> ]
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia <sup>®</sup> )	4 140,11 €	3 938,45 € [1,80 € <sup>6</sup> ; 199,86 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2014

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130a SGB V



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Teriflunomid	22 972,40 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	17 801,95 €
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex <sup>®</sup> )	20 274,45 €
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia <sup>®</sup> )	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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Teriflunomid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird analog der Tragenden Gründe eingefügt*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **a) Anwendungsgebiet 1:**

###### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

**oder**

###### **Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

abzuschwächen.

#### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Teriflunomid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teriflunomid
- **Handelsname:** Aubagio®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2014

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-078)

- [Modul 1 \(476.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-394/2013-09-25_Modul1_Teriflunomid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-394/2013-09-25\\_Modul1\\_Teriflunomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-394/2013-09-25_Modul1_Teriflunomid.pdf))
- [Modul 2 \(712.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-395/2013-09-25_Modul2_Teriflunomid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-395/2013-09-25\\_Modul2\\_Teriflunomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-395/2013-09-25_Modul2_Teriflunomid.pdf))
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25\\_Modul3A\\_Teriflunomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf))

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/>

03.01.2014

- [Modul 4 \(5.4 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-397/2013-09-26\\_Modul4A\\_Teriflunomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-397/2013-09-26_Modul4A_Teriflunomid.pdf))

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(350.9 kB,](#)

[PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-81/Information%20zur%20zVT\\_Teriflunomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-81/Information%20zur%20zVT_Teriflunomid.pdf))

### **Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teriflunomid (Aubagio®):**

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (relapsing Multiple Sclerosis, RMS) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit schubförmig-verlaufender Multipler Sklerose ist:

Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

(Glatirameracetat ist nicht zugelassen für Patienten mit primärer oder sekundär progredienter Multipler Sklerose (MS)).

Stand der Information: Oktober 2012

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

### **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(743.1 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-398/2013-12-20\\_A13-38\\_Teriflunomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-398/2013-12-20_A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2014
- Mündliche Anhörung: 10.02.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Teriflunomid - 2013-10-01-D-078*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)  
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2014** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teriflunomid - 2013-10-01-D-078* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.02.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2014 unter

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/>

03.01.2014

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 10.02.2014 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Teriflunomid

Stand: 03.02.2014

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Genzyme GmbH	23.01.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.01.2014
Dr. Michael Lang (Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Ulm)	16.10.2014
Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl (Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster)	20.10.2014
Prof. Dr. Mathias Mäurer (Neurologischen Klinik Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim)	21.01.2014
Teva GmbH	22.01.2014
Ratiopharm GmbH	22.01.2014
Prof. Dr. Friedemann Paul (AG Klinische Neuroimmunologie, NCRC, Charité - Universitätsmedizin Berlin)	23.01.2014
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	23.01.2014
Dr. Veit Becker (Arzt für Neurologie, Hamburg)	23.01.2014
Prof. Dr. Andrew Chan (Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum)	23.01.2014
Biogen Idec GmbH	23.01.2014
Medac GmbH	23.01.2014
Merck Serono GmbH	23.01.2014
Novartis Pharma GmbH	23.01.2014
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.01.2014

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Genzyme GmbH	Hr. Prof. Dr. Paar
Genzyme GmbH	Fr. Dr. Sommer
Genzyme GmbH	Hr. Dr. Rosin
Genzyme GmbH	Hr. Schinzel
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Fr. Prof. Dr. Gundert-Remy
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Fr. Dr. Köberle
Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Ulm	Hr. Dr. Lang

Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster	Hr. Prof. Dr. Wiendl
Neurologischen Klinik Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim	Hr. Prof. Dr. Mäurer
Teva GmbH	Hr. Tracik
Teva GmbH	Hr. Brandenburg
Ratiopharm GmbH	Hr. Prof. Dr. Schmitt
Ratiopharm GmbH	Hr. Glanemann
Charité - Universitätsmedizin Berlin	Hr. Prof. Dr. Paul
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Fr. Dr. Dörner
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Hr. Dr. Wilken
Biogen Idec GmbH	Fr. Medori
Biogen Idec GmbH	Fr. Kunz
Medac GmbH	Hr. Dr. Erdmann
Medac GmbH	Hr. Bahr
Merck Serono GmbH	Fr. Dr. Osowski
Novartis Pharma GmbH	Fr. Moser
Novartis Pharma GmbH	Fr. Neidhardt
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Genzyme GmbH

Datum	21.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid/AUBAGIO®
Stellungnahme von	<i>sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH</i>  Genzyme GmbH Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg Kontakt: Frau Dr. Renate Dörner Director Corporate and Government Affairs Tel.: 06102-3674950 Fax: 06102-3674511 e-Mail: <a href="mailto:renate.doerner@genzyme.com">renate.doerner@genzyme.com</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung</u></b></p> <p>AUBAGIO® ist zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Die Einnahme erfolgt einmal täglich oral [1].</p> <p>Damit steht erstmalig neben den bisherigen Basistherapeutika Interferon beta und Glatirameracetat eine orale <b>Basistherapie</b> („Firstline“) zur Behandlung der MS zu Verfügung. Die EMA stuft die Wirkung von Teriflunomid als signifikant und als gleichwertig zu den bisherigen MS-Basistherapien ein [2, 3]:</p> <p>„Obwohl die Wirkungen [von Teriflunomid] mäßig waren, wurden sie als signifikant und anderen MS-Behandlungen gleichwertig angesehen, auch wenn ein direkter Vergleich von Aubagio mit Interferon beta-1a keine eindeutigen Ergebnisse ergab. Die Tatsache, dass Aubagio oral eingenommen wird, wurde als ein Vorteil gegenüber anderen Arzneimitteln, wie beispielsweise Interferon beta-1a, betrachtet.“ [2]</p> <p>„With respect to benefits of teriflunomide, the CHMP was of the view that the data presented by the applicant showed modest but clinically relevant efficacy results and supported the use of teriflunomide as a firstline treatment in the RRMS patient population.“ [3]</p> <p>Voraussetzung für die klinische Wirksamkeit und damit positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der MS durch eine Basistherapie ist die regelmäßige Einnahme über Jahre. Untersuchungen legen nahe, dass die Zufriedenheit eines Patienten mit seiner Medikation ein guter Prädiktor für seine Therapieadhärenz und damit für den Therapieerfolg ist.</p>	<p>Zu den spezifischen Argumenten der zusammenfassenden Stellungnahme von Genzyme GmbH wird im Folgenden zu den jeweiligen Themen die entsprechende Position des G-BA dargestellt</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Bewertung der Zufriedenheit eines Patienten mit seiner Therapie gehen deren Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Einfachheit der Anwendung ein.</p> <p>Die Zulassung für Aubagio® (Teriflunomid) zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose erteilte die EMA im August 2013. Entsprechend der gesetzlichen Vorgaben zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, hat der pharmazeutische Unternehmer zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens zum 01. Oktober 2013 ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundes-ausschuss (G-BA) eingereicht.</p> <p>Die Bewertung des Dossiers durch das IQWiG wurde am 02.01.2014 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Das Ergebnis der Bewertung des Dossiers zu Teriflunomid durch das IQWiG lautet wie folgt:</p> <p><u>Zusatznutzen nicht belegt</u></p> <p>Dieses Ergebnis weicht von dem geforderten Zusatznutzen des pharmazeutischen Unternehmers sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH (pU) ab. Der vom pU geforderte Zusatznutzen</p> <p><u>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u></p> <p>ist durch die innovative orale Therapieform, Vorteile im Nebenwirkungsprofil und die größere Patientenzufriedenheit, in Kombination mit einer vergleichbaren Effektivität im Vergleich zu Rebif® (etablierte Basistherapie) jedoch gerechtfertigt.</p> <p>Der pU sieht das Ergebnis der Bewertung durch das IQWiG als ungerechtfertigt an:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen allein auf Basis der Er-</li></ul>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebnisse der direkt vergleichenden TENERE-Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Ergebnisse von TENERE werden trotz fehlender statistischer Signifikanz einseitig zuungunsten von Teriflunomid dargestellt.</li><li>• Die Ergebnisse auf Endpunktebene werden zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ zusammengefasst, obwohl dies aus den Einzelergebnissen nicht hervorgeht (Saldierung ohne Berücksichtigung der medizinischen Relevanz). Eine Erläuterung der Vorgehensweise fehlt.</li><li>• Die Ergebnisse der Zulassungsstudien TEMSO und TOWER finden keine Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung. Eine Begründung fehlt.</li><li>• Die indirekten Vergleiche hätten zur Bewertung herangezogen werden müssen.</li><li>• Der Ausschluss der Patientenzufriedenheit als Endpunkt ist nicht nachvollziehbar.</li><li>• Die Beurteilung, der pU hätte die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht korrekt festgelegt, ist falsch und steht im Widerspruch zum Nutzenbewertungsverfahren von Fingolimod.</li><li>• Die Auswahl der Endpunkte steht ebenfalls im Widerspruch zum Nutzenbewertungsverfahren von Fingolimod. Eine Begründung für die Auswahl fehlt.</li></ul> <p>Dementsprechend gibt es allgemeine/grundsätzliche Punkte, zu denen der pU Stellung nimmt, dies sind:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die wissenschaftlich unausgewogene und statistisch nicht kor-</li></ol>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rekte Bewertung der TENERE-Studie,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. die Saldierung der Ergebnisse der TENERE-Studie auf Endpunktebene zu dem Gesamtergebnis „kein Zusatznutzen“,</li> <li>3. keine Berücksichtigung der Zulassungsstudien TEMSO und TOWER bei der Nutzenbewertung von Teriflunomid,</li> <li>4. der Ausschluss der Patientenzufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt,</li> <li>5. die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li> <li>6. keine Berücksichtigung der indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung von Teriflunomid.</li> </ol>	
<p><b>1. <u>Wissenschaftlich unausgewogene und statistisch nicht korrekte Bewertung von TENERE</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG impliziert in seiner Bewertung eine schlechtere Wirksamkeit von Teriflunomid 14 mg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a s.c. 44 µg (Rebif®):</p> <p>„Bezüglich der Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN β-1a nicht ausgeschlossen werden.“ (z. B. S. 6 des genannten Berichts)</p> <p><u>Aussage des pU:</u></p> <p>Diese Interpretation des IQWiG ist nicht ausgewogen. Das Konfidenzintervall des Studienergebnisses ist breit. Es kann genauso wenig ausgeschlossen werden, dass Teriflunomid einen <b>positiven</b> Effekt gegenüber Interferon beta-1 s.c. hat. Eine ausgewogene Wertung würde lauten: Entsprechend der Ergebnisse von TENERE kann weder ein negati-</p>	<p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN β-1a konnte nicht nachgewiesen werden.( Assessment report AUBAGIO, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000, EMA 2013: S. 128.</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf</a> )</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ver Effekt <b>noch ein positiver Effekt</b> von Teriflunomid auf die <b>Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression</b> gegenüber Interferon beta-1a s. c. sicher ausgeschlossen werden. Das IQWiG sollte den Satz entsprechend wissenschaftlich korrekt und ausgewogen formulieren.</p> <p>(Vorgeschlagene Änderung: s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</p> <p><b>1.1. Erläuterungen zur Aussage des pU</b></p> <p>In der TENERE-Studie besteht in keinem der genannten Morbiditätsendpunkte auf dem Niveau <math>\alpha = 5\%</math> ein signifikanter Unterschied zwischen Teriflunomid und Rebif<sup>®</sup> 44 µg. Die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle für die relativen Abstandsmaße (Quotienten) enthalten daher ausnahmslos den Wert 1, der für keinen Unterschied zwischen den Therapien steht. Wie in der IQWiG-Bewertung angemerkt, schließen diese Konfidenzintervalle einen ungünstigen Effekt von Teriflunomid im Vergleich zu Rebif<sup>®</sup> 44 µg nicht aus. Auf der anderen Seite lassen diese Konfidenzintervalle auch eine gegenteilige Betrachtung zu, nämlich einen vorteilhaften Effekt von Teriflunomid im Vergleich zu Rebif<sup>®</sup> 44 µg.</p> <p>Das IQWiG interpretiert die Konfidenzintervalle einseitig:</p> <p>„Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle kann bei beiden Endpunkten mehr als eine Verdoppelung des Risikos zuungunsten von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 10).“ (S. 20 des Bewertungsberichts)</p> <p>Diese Darstellung gibt ein verzerrtes Bild, denn die statistische Analyse lässt keine Ableitung eines negativen Effektes von Teriflunomid zu. Analog könnte man die in besagter Tabelle 10 der Nutzenbewertung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dargestellten Ergebnisse auch zum Vorteil von Teriflunomid darstellen.</p> <p>Wenn man genauso einseitig wie das IQWiG „von der anderen Seite an das Konfidenzintervall heranginge“, könnte man folgende <b>Vorteile</b> von Teriflunomid im Vergleich zu Rebif® 44 µg konstatieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährliche Schubrate: Eine bis zu 38% geringere jährliche Schubrate unter Teriflunomid.</li> <li>• Patienten mit bestätigtem Schub: Bis zu 13% weniger Patienten unter Teriflunomid im Vergleich zu Rebif 44 µg.</li> <li>• Zeit bis zur Behinderungsprogression: Ein bis zu 60% geringeres Hazard für das Auftreten einer Behinderungsprogression unter Teriflunomid.</li> <li>• Patienten mit Behinderungsprogression: Bis zu 56% weniger Patienten unter Teriflunomid.</li> </ul> <p>Eine solche Darstellung zum Vorteil von Teriflunomid wäre aber ebenso wenig wissenschaftlich korrekt wie die vom IQWiG vorgenommene Darstellung zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Auf Grundlage der Daten der TENERE-Studie lässt sich weder zugunsten noch zuungunsten von Teriflunomid eine Aussage zur vergleichenden Wirksamkeit von Teriflunomid 14 mg und Rebif machen. Dies entspricht der Einschätzung der EMA:</p> <p>„Insgesamt ließ sich aus dieser Studie [TENERE] kein Schluss im Hin-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>blick auf Unterschiede zwischen Aubagio und Interferon beta-1a in der Behandlung von MS ziehen.“ [2]</p> <p><b>Der pU fordert den G-BA auf, die vorgelegten Daten ausgewogen und wissenschaftlich korrekt zu bewerten.</b></p>	
<p><b><u>2. Saldierung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu dem Gesamtergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>Im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG wurde eine Saldierung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte zu einem Gesamtergebnis (kein Zusatznutzen) vorgenommen.</p> <p>Das IQWiG fasst positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teriflunomid im Vergleich zu Interferon beta-1a in Tabelle 14 auf S. 29 des Bewertungsberichtes (s. Abbildung) wie folgt zusammen:</p> <p>Geringerer Schaden in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome (jeweils Ausmaß beträchtlich), ein größerer Schaden in Bezug auf Alopezie (Ausmaß beträchtlich) und Diarrhö (Ausmaß gering). Ergänzend der Hinweis, dass eine geringere Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a konnte nicht nachgewiesen werden .</p> <p>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 <math>\beta</math>-1a fest.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Teriflunomid im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a</p> <table border="1" data-bbox="159 456 1077 748"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 456 618 488">Positive Effekte</th> <th data-bbox="618 456 1077 488">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="159 488 618 592">Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle)</td> <td data-bbox="618 488 1077 592">Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Alopezie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="159 592 618 695">Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: grippeähnliche Symptome)</td> <td data-bbox="618 592 1077 695">Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Diarrhö)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="159 695 1077 748">Bei den Morbiditätspunkten Schübe / Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a nicht sicher ausgeschlossen werden.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Aussage des pU</u></p> <p>Die so erfolgte Saldierung ist aus mehreren Gründen nicht ohne weitere Erläuterungen nachvollziehbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Die klinische Bedeutung der unerwünschten Ereignisse bleibt unberücksichtigt.</li> <li>2.2. Die Saldierung ist nicht nachvollziehbar.             <p>Selbst wenn man die klinische Bedeutung der verschiedenen Ereignisse unberücksichtigt ließe und formal dem Vorgehen des IQWiG folgte, ergäbe sich rein rechnerisch einen Zusatznutzen für Teriflunomid 14 mg. Es wird nicht erläutert, wie aus den Ergebnissen trotz eines formal positiven Saldos das Resultat „Zusatznutzen nicht belegt“ abgeleitet wird.</p> </li> <li>2.3. Es besteht ein Widerspruch zur Nutzen/Risiko-Bewertung und Zulassungsentscheidung der EMA sowie zur AM-NutzenV.</li> </ol>	Positive Effekte	Negative Effekte	Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Alopezie)	Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: grippeähnliche Symptome)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Diarrhö)	Bei den Morbiditätspunkten Schübe / Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN $\beta$ -1a nicht sicher ausgeschlossen werden.		
Positive Effekte	Negative Effekte								
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Alopezie)								
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: grippeähnliche Symptome)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Diarrhö)								
Bei den Morbiditätspunkten Schübe / Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN $\beta$ -1a nicht sicher ausgeschlossen werden.									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sollte – wie in Tabelle 14 angedeutet - bei der IQWiG-Bewertung ein möglicher negativer Effekt von Teriflunomid bezüglich der Morbiditätsendpunkte in die Bewertung mit einbezogen worden sein, würde dies der Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) widersprechen, dies ist nach § 7 Absatz 2 AM-NutzenV [4] unzulässig.</p> <p>2.4. Die Bewertung durch die Patienten wurde nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Zusatznutzen von Teriflunomid aufgrund der oralen Therapieform und Vorteilen bei der Verträglichkeit spiegelt sich auch bei der im Rahmen der TENERE-Studie erhobenen Patientenzufriedenheit wider. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie wurde bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p><b><u>2.1. Berücksichtigung der klinischen Bedeutung der unerwünschten Ereignisse</u></b></p> <p>Im Rahmen von klinischen Studien werden unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (schwerwiegend, nicht schwerwiegend) eingeteilt. Eine stärkere Gewichtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist naheliegend und steht an dieser Stelle nicht zur Diskussion.</p> <p>Die für die Bewertung von Teriflunomid und Interferon beta-1a wesentlichen unerwünschten Ereignisse sind allesamt als „nicht schwerwiegend“ eingestuft. Damit ist jedoch nicht ausgedrückt, dass jedes dieser Ereignisse vergleichbare Relevanz/Bedeutung für die Patienten hat.</p> <p>Bei der medizinischen Abwägung der klinischen Relevanz der unerwünschten Ereignisse und der Bedeutung für die Patienten ist die Erfassung in vorgeschriebene Kategorien nach dem MedDRA-Kodiersystem teilweise schwierig.</p> <p><u>Beispiel Alopezie</u></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der alleinige Blick auf die Termini, die im MedDRA-Kodiersystem verwendet werden, kann zu einem irreführenden Bild führen.</p> <p>So ist z. B. unter dem PT (preferred term) „Alopecia“ eine Vielzahl von Ereignissen zu verstehen, die von dem kompletten Haarverlust bis zu einer Ausdünnung des Haarvolumens reichen können.</p> <p>Bei Teriflunomid tritt gehäuft eine Ausdünnung des Haarvolumens auf, die mit der Zeit reversibel ist. Dieses unerwünschte Ereignis muss unter dem PT „Alopecia“ kodiert werden.</p> <p>Natürlich stellt der Haarverlust gerade für Patientinnen eine ausgesprochen unangenehme Nebenwirkung dar. Der MedDRA-Term „Alopecia“ darf jedoch in keinem Fall in seiner Ausprägung mit z. B. dem Haarausfall nach zytostatischer Therapie gleichgesetzt werden:</p> <p>Die unter Teriflunomid auftretende Fälle von „Alopezie“ wurden als „diffus oder generalisiert auf der Kopfhaut beschrieben (es wurde kein vollständiger Haarausfall berichtet) und traten zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf und bildeten sich bei 57 von 63 (90 %) der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten zurück. Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Alopezie kam es bei 1,4 % in der Teriflunomid 14-mg-Gruppe“ [1].</p> <p>Allein auf Basis der MedDRA-Terme kann dementsprechend weder die Schwere des spezifischen Ereignisses bewertet werden, noch was es für den Patienten bedeutet.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse, die zuungunsten von Teriflunomid bzw. Interferon beta-1a s.c. in die Bewertung eingeflossen sind, unterscheiden sich in ihrer Inzidenz, ihrer Chronizität, in ihrer Bedeutung für die Patienten (Leidensdruck) und der Dauer der Belastung. So gehören grippeähnliche Symptome zu den Nebenwirkungen, die am häufigsten</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu einer vorzeitigen Beendigung der Interferontherapie führen [5]. Im Vergleich zu grippeähnlichen Symptomen spielt die Alopezie klinisch eine untergeordnete Rolle.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Bei der Bewertung müssen Unterschiede im Bereich der Verträglichkeit entsprechend der klinischen Relevanz der Nebenwirkungen angemessen Berücksichtigung finden.</p> <p>Gerade die grippeähnlichen Symptome und Reaktionen an der Injektionsstelle (beträchtlich größerer Schaden für Interferon beta-1a, s.c.) werden als einer der Hauptgründe für mangelnde Therapieadhärenz bei MS-Patienten gesehen [5], dies bleibt bei der Bewertung unberücksichtigt.</p> <p><b>2.2. Saldierung der Ergebnisse</b></p> <p>Selbst wenn man die klinische Bedeutung der spezifischen Ereignisse unberücksichtigt ließe und formal dem Vorgehen des IQWiG folgte, ergäbe sich aus der Betrachtung 2 x beträchtlich zugunsten von Teriflunomid gegenüber 1x beträchtlich und 1x gering zuungunsten von Teriflunomid rein rechnerisch einen <b>Zusatznutzen</b> für Teriflunomid 14 mg:</p> <p>Legt man einmal theoretisch folgende Umrechnung zugrunde: „beträchtlich“ = 3 Punkte, „gering“ = 1 Punkt, so müsste <math>(3+3) - (3+1)</math> in jedem Fall einen Wert <math>&gt; 1</math> ergeben.</p> <p>Es wird im Rahmen der Bewertung nicht erläutert, wie aus den vorhandenen Ergebnissen trotz eines formal positiven Saldos das Resultat „Zusatznutzen nicht belegt“ abgeleitet wird</p> <p><b>2.3. Widerspruch zur Nutzen/Risiko-Bewertung und Zulassungsentscheidung der EMA sowie zur AM-NutzenV</b></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ergebnisse auf Endpunktebene werden zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ zusammengefasst, obwohl dies aus den Einzelergebnissen nicht hervorgeht. Eine Ableitung, wie diese Gesamteinschätzung zustande kommt, fehlt im IQWiG-Bewertungsbericht. Sollte bei der IQWiG-Bewertung ein möglicher negativer Effekt von Teriflunomid bezüglich der Morbiditätspunkte in die Bewertung mit einbezogen worden sein, würde dies jedoch der Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) widersprechen und ist demnach nach § 7 Absatz 2 AM-NutzenV [4] unzulässig.</p> <p>Die AM-NutzenV schreibt in § 7, Absatz 2, Satz 6 [4] vor:</p> <p>„Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen“</p> <p><u>Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) über die Wirksamkeit</u></p> <p>Die EMA stellt in der Zusammenfassung des EPARs für die Öffentlichkeit (Unterpunkt: „Warum wurde Aubagio zugelassen?“) fest:</p> <p><b>„Obwohl die Wirkungen [von Teriflunomid] mäßig waren, wurden sie als signifikant und anderen MS-Behandlungen gleichwertig angesehen, auch wenn ein direkter Vergleich von Aubagio mit Interferon beta-1a keine eindeutigen Ergebnisse ergab. Die Tatsache, dass Aubagio oral eingenommen wird, wurde als ein Vorteil gegenüber anderen Arzneimitteln, wie beispielsweise Interferon beta-1a, betrachtet.“ [2]</b></p> <p>Die Ergebnisse der TENERE-Studie sind im Bewertungsverfahren der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses ausführlich diskutiert worden. Das Ergebnis dieser Diskussionen ist eine Zulassung von Teriflunomid als „Firstline-Treatment“ analog zu den Interferon beta und Gla-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tirameracetat. Die uneingeschränkte Zulassung durch die EMA (Zulassungsbehörde) als „Firstline-Treatment“ beinhaltet ausdrücklich die Einschätzung der Effektivität von Teriflunomid als mit Interferon beta und Glatirameracetat vergleichbar.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Eine Einbeziehung einer möglicherweise schlechteren Effektivität von Teriflunomid aufgrund der bereits dargestellten unausgewogenen und statistisch nicht korrekten Interpretation der Studienergebnisse der TENERE-Studie widerspricht demnach der Feststellung der EMA (Zulassungsbehörde) in Bezug auf die Wirksamkeit des Arzneimittels und den Vergleich mit etablierten Therapieprinzipien.</p> <p><b>2.4. Bewertung durch die Patienten</b></p> <p>Die Studienergebnisse machen deutlich, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit die Nebenwirkungsprofile von Teriflunomid und Interferon beta-1a, s.c. unterschiedlich sind. Eine Bewertung dieses Unterschiedes obliegt den Patienten und ist durch die Patienten im Rahmen der TENERE-Studie vorgenommen worden. Bei der Erfassung der Patientenzufriedenheit wird über vier Subskalen die Zufriedenheit mit der Wirksamkeit, der Verträglichkeit insgesamt, der Anwender-freundlichkeit, sowie die allgemeine Zufriedenheit erfasst. Damit ist im Rahmen der Erhebung der Patientenzufriedenheit eine allgemeine Einschätzung der unerwünschten Ereignisse durch die Patienten erfolgt. Warum gerade diese ausgerechnet nicht in die Bewertung einbezogen worden ist, bleibt unklar, vor allem, weil auch das IQWiG, z. B. in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Aflibercept am 09. Juli 2013 ein solches Vorgehen als wünschenswert dargestellt hat [6]:</p> <p>„Derzeit werden in den Studien aufgrund des regulatorischen Umfeldes bestimmte spezifische Definitionen verwendet. Das kann ich auch ver-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stehen. Aber in der Nutzenbewertung werden wir [das IQWiG] uns wie auch der G-BA eben auf diese Dinge stützen müssen und das so gut wie eben möglich saldieren müssen. Ich glaube, dass man mit dem zusätzlichen Kriterium schweres Ereignis, medizinisch signifikant, lebensbedrohlich – es stecken ja verschiedene Kriterien in diesen CTCAE <math>\geq 3</math> und SUE –, eine größere Sicherheit bekommt, dass das tatsächlich relevante Ereignisse sind. Sie werden keine abschließende Sicherheit bekommen, dass jedes dieser Ereignisse eine derartige Relevanz hat. Aber das ist das Bestmögliche, was Sie haben. Ich würde mir wünschen, dass in Studien zukünftig nicht nur Lebensqualität erhoben wird, sondern dass auch dieser Punkt, wie relevant eigentlich welche Nebenwirkungen für die Patienten sind, beachtet wird.“ (Zitat Herr Dr. Kaiser in der mündlichen Anhörung zu Aflibercept)</p> <p>Der Ausschluss der Patientenzufriedenheit aus der Nutzenbewertung wird vom IQWiG nicht nachvollziehbar begründet, eine Diskussion folgt unter Punkt 4 der vorliegenden Stellungnahme</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Es ist in keinster Weise gerechtfertigt und nachvollziehbar, dass einerseits vom IQWiG gefordert wird, dass in den Studien eine Bewertung der Patienten zu erfolgen hat, genau eine solche Patientenbewertung dann aber nicht vom IQWiG in die Nutzenbewertung mit einbezogen wird.</p> <p><b>Der pU hält eine Saldierung, wie sie im Rahmen der Nutzenbewertung von Teriflunomid durch das IQWiG vorgenommen worden ist, für nicht zulässig. Der pU fordert den G-BA auf, bei der Entscheidung über den Zusatznutzen die Vorschriften der AM-NutzenV zu beachten und die Feststellungen der Zulassungsbehörde in seine Überlegungen mit einzubeziehen.</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. <u>Nichtberücksichtigung der Zulassungsstudien TEMSO und TOWER</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG schließt die placebokontrollierten Studien mit Hinweis auf die vorliegende Fragestellung aus:</p> <p>„Ergänzend ist anzumerken, dass der pU neben aktiv kontrollierten Studien auch placebokontrollierte Studien in seinem Dossier darstellt. Diese werden für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß der vorliegenden Fragestellung und dem hier beschriebenen Kriterium zur Vergleichstherapie ausschließlich im Kontext indirekter Vergleiche betrachtet.“ (S. 33 des Bewertungsberichts)</p> <p><u>Aussage des pU:</u></p> <p>Die vom IQWiG formulierte Fragestellung bezieht sich allein auf den Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels. Mit der Formulierung dieser Fragestellung weicht das IQWiG von den Vorgaben zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ab.</p> <p>Es ist nicht zulässig, die Zulassungsstudien TEMSO und TOWER ausschließlich im Rahmen indirekter Vergleiche zu berücksichtigen:</p> <p>3.1. als wesentliche Zulassungsstudien sind TEMSO und TOWER gemäß AM-NutzenV grundsätzlich zur Bewertung heranzuziehen</p> <p>3.2. die vom Gesetzgeber vorgeschriebene Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung schließt explizit auch den Nutzen eines Arzneimittels mit ein.</p> <p><b><u>3.1: Widerspruch zur AM-NutzenV und zum SGB V</u></b></p> <p>Entsprechend § 5 Absatz 3, Satz 3 der AM-NutzenV ist eine unbegrün-</p>	<p>Position des G-BA zu den indirekten Vergleichen im Dossier Teriflunomid</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führte unterstützend zum vorgelegten direkten Vergleich einen indirekten Vergleich von TFN gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 verglichenen 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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dete Nichtberücksichtigung von Zulassungsstudien wie in der Nutzenbewertung von Teriflunomid erfolgt, unzulässig:</p> <p>„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“ [4].</p> <p>Ein Ausschluss relevanter Zulassungsstudien kann nur dann erfolgen, wenn die Studien ganz grundsätzlich, wie vom IQWiG angeführt, für die Beantwortung der medizinischen Fragestellung nicht geeignet sind.</p> <p>Dies ist hier jedoch nicht der Fall. Ziel der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist nicht allein der Nachweis des Zusatznutzens, sondern auch eine allgemeine Bewertung des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels in seinem Anwendungsgebiet (s. Punkt 3.2). Die vom IQWiG zugrunde gelegte Fragestellung greift zu kurz und steht in direktem Widerspruch zu der gesetzlichen Vorschrift nach § 35a SGB V [7] und § 5 Absatz 3 Satz 3 der AM-NutzenV [4].</p> <p><b><u>3.2: Medizinische Fragestellung in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</u></b></p> <p>In § 35a SGB V Absatz 1 [7] wird ausgeführt, was eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen beinhaltet:</p> <p>„Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen kli-</p>	<p>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. 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.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens sowie vier Wochen nach Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den Gemeinsamen Bundesausschuss elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. zugelassene Anwendungsgebiete,</li><li>2. medizinischer Nutzen,</li><li>3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li><li>4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,</li><li>5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,</li><li>6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.“</li></ol> <p>Dementsprechend ist im Rahmen der Nutzenbewertung zwar insbesondere der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen, <b>zusätzlich</b> aber auch der medizinische Nutzen darzustellen.</p> <p>Dies ist somit gesetzlich im SGB V verankert und wurde dementsprechend vom G-BA in seine Dossievorlage (Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung) [8] aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Strukturierung der Dossievorlage wird explizit die Darstellung zu Nutzen <b>und</b> Zusatznutzen aus RCT gefordert.</li></ul> <p>Dementsprechend hat der pU die wissenschaftliche Fragestellung des Dossiers konform mit § 35a SGB V in Bezug auf den Zusatznutzen und den Nutzen von Teriflunomid formuliert, was eine umfassende Ein-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schätzung des vorliegenden Wirkstoffes ermöglicht.</p> <p><u>Fragestellung (Formulierung des pU):</u></p> <p>„Hat die Behandlung mit 14 mg Teriflunomid, einmal täglich, oral, bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a, 44 µg, s. c., dreimal pro Woche (Rebif® 44 µg) einen Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V?</p> <p>Darüber hinaus soll auch der medizinische Nutzen, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens bereits bestätigt wurde, ergänzend dargestellt werden.“</p> <p>Da der Gesetzgeber und der G-BA den pU somit ausdrücklich auffordert, die Ergebnisse der Zulassungsstudien (auch placebokontrollierter Studien) im Dossier darzulegen, kann es nicht sein, dass die selben Daten ohne weitere Begründung aus der Bewertung ausgeschlossen werden.</p> <p>Dies ist insbesondere deswegen kritisch anzumerken, als dass ein Nichtvorlegen der geforderten Unterlagen für den pU negative gesetzliche Konsequenzen nach sich zieht:</p> <p>„Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt“ (§ 35a (SGB V) Absatz 1 Satz 5) [7]</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V sieht eine Gesamtbewertung eines neuen Arzneimittels in</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem medizinischen Kontext, in dem es eingesetzt werden soll, vor. Und zwar auf Basis der Zulassungsstudien.</p> <p>In äquivalenter Weise hat die Zulassungsbehörde EMA für ihre Zulassungsentscheidung alle drei Studien TEMSO, TOWER und TENERE herangezogen. Eine wissenschaftliche Bewertung der Studiendaten führte zur Einschätzung einer vergleichbaren Effektivität von Teriflunomid und anderen Basistherapeutika und einer Zulassung als Erstlinientherapie. Der Vorteil einer oralen Therapieform bei mit anderen Basistherapeutika vergleichbarer Effektivität ist ebenfalls in die Bewertung eingeflossen.</p> <p>Das Vorgehen des pU deckt sich somit sowohl mit dem gesetzlich vorgeschriebenen Bewertungsverfahren nach SGB V, als auch mit der Bewertung der EMA.</p> <p><b>Der pU fordert den G-BA auf, die Bewertung des Zusatznutzens im Sinne von § 35a SGB V, der AM-NutzenV und der Verfo des G-BA vorzunehmen und alle Zulassungsstudien in der Bewertung zu berücksichtigen.</b></p>	
<p><b>4. <u>Ausschluss der Patientenzufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>Die Patientenzufriedenheit wird aus der Bewertung ausgeschlossen: „Die Patientenzufriedenheit ist kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß AM-Nutzen V und wird deshalb nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt“.</p> <p><u>Aussage des pU</u></p> <p>Mit Bezug auf die AM-NutzenV kann keine Aussage über die Patienten-</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevanz des Endpunktes getroffen werden.</p> <p>Obwohl Patientenzufriedenheit in der AM-NutzenV nicht explizit genannt wird, ist damit der Ausschluss dieses Endpunkts aus der Nutzenbewertung nicht sachlich begründet.</p> <p><b><u>4.1 Erläuterung zum Standpunkt des pU</u></b></p> <p><u>In § 2, Absatz 3 AM-NutzenV [4] heißt es:</u></p> <p>„Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [4].</p> <p>Mit Bezug auf die AM-NutzenV lässt sich der Ausschluss der Patientenzufriedenheit nicht begründen. Die Formulierung bedeutet nur, dass <b>insbesondere</b> die Kategorien Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen und Lebensqualität zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollen. Sie schließt eine Bewertung der Patientenzufriedenheit nicht aus und macht auch keine Aussagen über die Patientenrelevanz.</p> <p>In Übereinstimmung mit der AM-NutzenV und im Widerspruch zur Bewertung von Teriflunomid lässt das IQWiG in seinem Methodenpapier 4.1 in Kapitel 3 zur Nutzenbewertung medizinischer Interventionen die ergänzende Bewertung der Patientenzufriedenheit explizit zu. Dort heißt es:</p> <p>„Ergänzend können der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt werden“ (IQWiG, Methodenpapier 4.1, S. 30) [9].</p> <p><b>Die Auswertung der Ergebnisse zur Patientenzufriedenheit in der</b></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Nutzenbewertung von Teriflunomid ist zu berücksichtigen. (Vorgeschlagene Änderung: s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</b>	
<p><b>5. <u>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>Neben Interferon beta-1a, s.c, 44 µg, 3x pro Woche hätte auch Interferon beta-1a, i. m. 30 µg, 1x pro Woche als zweckmäßige Vergleichstherapie in die Nutzenbewertung einbezogen werden müssen:</p> <p>„Gemäß der Festlegung des G-BA sind jedoch alle Darreichungsformen und damit alle IFN b-1a Präparate zu berücksichtigen“ (S. 3 des Bewertungsberichts)</p> <p><u>Aussage des pU</u></p> <p>Der pU hat die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu den Kriterien des G-BA und der gemeinsamen Festlegung im Beratungsgespräch festgelegt. Anders als vom IQWiG in seinem Bewertungsbericht konstatiert, weicht die Festlegung im Dossier davon <b>nicht</b> ab. Es sind neben Interferon beta-1a, s.c., 44 µg, 3x pro Woche <b>nicht</b> alle Interferon beta-1a-Präparate einzubeziehen.</p> <p>In § 35a (SGB V) Abschnitt 7 [7] heißt es:</p> <p>„<sup>1</sup>Der Gemeinsame Bundesausschuss berät den pharmazeutischen Unternehmer insbesondere zu vorzulegenden Unterlagen und Studien sowie zur Vergleichstherapie. <sup>2</sup>Er kann hierüber Vereinbarungen mit dem pharmazeutischen Unternehmer treffen.“</p> <p>Im Rahmen der Beratung durch den G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Teriflunomid zur Be-</p>	<p>Der indirekte Vergleich ist u.a. aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN β-1a 44 µg s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN β-1a 30 µg i.m. (Avonex®) unvollständig.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlung der RRMS festgelegt: „Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes“</p> <p>Diese Festlegung entspricht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (Gilenya®) [10] zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS (ein Teilanwendungsgebiet des Anwendungsgebietes von Teriflunomid).</p> <p>Der pU hat unter den Interferon beta-Präparaten ein Präparat, nämlich Rebif®, als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt.</p> <p>Das entspricht dem Vorgehen im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod, wo spiegelbildlich unter den möglichen Interferon beta-Präparaten, ein Präparat, nämlich Avonex®, ausgewählt wurde [10].</p> <p>Diese Aussage des IQWiG zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dementsprechend:</p> <p>5.1. sachlich nicht korrekt</p> <p>5.2. im Widerspruch zur Nutzenbewertung von Fingolimod</p> <p><b><u>5.1: Die Kritik des IQWiG ist sachlich nicht korrekt</u></b></p> <p>Nach Auffassung des IQWiG folgt der pU nicht den Festlegungen des G-BA. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA lautet wie folgt:</p> <p><i>„Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes [...].“</i></p> <p>Beide Arzneimitteltherapien sind unter Berücksichtigung ihrer aktuell gültigen Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, sodass der pharmazeutische Unternehmer einen der beiden Wirkstoffe</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder auch beide Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie wählen kann.“</p> <p>Damit legt der G-BA zwei Wirkstoffe (nicht wie vom IQWiG angenommen drei Wirkstoffe) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, nämlich Interferon beta und Glatirameracetat. Diese Wirkstoffe werden als gleichermaßen geeignet eingestuft.</p> <p>Der pU wählte von den als zweckmäßige Vergleichstherapie als geeignet eingestuften Wirkstoffen Interferon beta.</p> <p>Die in Deutschland verfügbaren Interferon beta-Präparate (Interferon beta-1a s.c., Interferon beta-1a i.m. und Interferon beta-1b) unterscheiden sich in Glykosilierungsmuster, Applikationsweg, Applikationsfrequenz und Dosierung. Deswegen prüfte der G-BA die Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der einzelnen Präparate (Rebif<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>) und nicht auf Basis der Wirkstoffgruppe (s. Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ des Verfahrens 2013-10-01-D-078 Teriflunomid, veröffentlicht durch den G-BA auf seiner Internetseite [11]). In dieser Prüfung kommt er zu dem Schluss, dass alle Interferon beta-1a-Präparate und alle Interferon beta-1b-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind und formuliert dies als „<i>Beta-Interferone (1a <b>oder</b> 1b)</i>“. Die Auswahl von Rebif<sup>®</sup> stellt dementsprechend <b>keine</b> Abweichung zur Festlegung durch den G-BA dar.</p> <p>Die Auswahl von Interferon beta-1a, s. c., 44 µg, 3x pro Woche (also Rebif<sup>®</sup>) begründete sich bei der gegebenen Auswahl maßgeblich durch die vorhandene Evidenz (TENERE).</p> <p><b><u>5.2: Widerspruch zur Nutzenbewertung von Fingolimod</u></b></p> <p>In der Nutzenbewertung von Fingolimod setzte der G-BA in dem ver-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichbaren Indikationsgebiet „Patienten mit hochaktiver RRMS“ als zweckmäßige Vergleichstherapie fest [10]:</p> <p><i>Beta Interferon 1a oder 1b.</i></p> <p>Daraus wählte der Hersteller Novartis Pharma GmbH in Interferon <math>\beta</math>-1a i. m. (also Avonex<sup>®</sup>) als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Dieser Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU folgte das IQWiG in seiner Bewertung.</p> <p>Bewertungsbericht (IQWiG) zu Fingolimod (S.29 f.) [12]:</p> <p>„Hinsichtlich der Population 1 schließt sich der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Für die Population der Patienten mit RRMS, die noch keine ausreichende Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math> erhalten haben, sowie für die Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS benennt der pU IFN-<math>\beta</math> 1a i. m. als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich mit dieser Auswahl aus den vom G-BA festgelegten Möglichkeiten der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN-<math>\beta</math> 1a oder 1b) des G-BA an. Insgesamt wird der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU seitens des Instituts gefolgt.“</p> <p>Der Beschluss zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Verfahren 2011-04-15-D-004) erfolgte am 29.03.2012 [13]. Mit dem Beschluss wird die zweckmäßige Vergleichstherapie abschließend vom G-BA festgelegt.</p> <p>Der erfolgte Beschluss bedeutet, dass der G-BA der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Novartis gefolgt ist.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Fingolimod ein Teilanwendungsgebiet von Teriflunomid ist und durch den G-BA die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde, ist es nicht statthaft, dass das IQWiG</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Therapieauswahl des pU (sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH) im vorliegenden Verfahren zu Teriflunomid bemängelt und die analoge Therapieauswahl des Herstellers von Fingolimod nicht.</p> <p><b>Der pU fordert den G-BA auf, sich an die im Beratungsgespräch getroffenen Festlegungen zu halten und im Sinne der Gleichbehandlung in vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren keine unterschiedlichen Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwenden.</b></p> <p><b>(Vorgeschlagene Änderung: s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten)</b></p>	
<p><b>6. <u>Nichtberücksichtigung der indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung von Teriflunomid</u></b></p> <p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p>Das IQWiG hält die indirekten Vergleiche für nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid aus den direkten Vergleichen zu stützen. Es begründet seine Ablehnung mit den folgenden Argumenten:</p> <p>6.1. Der Studienpool ist unvollständig.</p> <p>6.2. Die Studien sind inhaltlich unterschiedlich.</p> <p>6.3. Die Heterogenität zwischen TEMSO und TOWER wurde nicht adäquat berücksichtigt.</p> <p><u>Aussage des pU</u></p> <p>Die vom IQWiG angeführten Argumente sind nur teilweise korrekt. Die erfolgte Konsequenz, die indirekten Vergleiche nicht zu bewerten, ist unzulässig.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer führte unterstützend zum vorgelegten direkten Vergleich einen indirekten Vergleich von TFN gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 verglichenen 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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU hat die indirekten Vergleiche nach dem anerkannten Standard der evidenzbasierten Medizin durchgeführt. Das betrifft die Studienauswahl, die mathematisch-statistische Methodik und die Diskussion von Unterschieden in den Studien und auftretender Heterogenität.</p> <p>Die angeführten und diskutierten Unterschiede sind jedoch kein Grund, die Studien als „inhaltlich unterschiedlich“ zu werten und die indirekten Vergleiche inhaltlich nicht zu berücksichtigen. Die eingeschlossenen Studien sind grundsätzlich geeignet, um die medizinische Fragestellung zu beantworten.</p> <p>Eine Bewertung der indirekten Vergleiche auf Ebene einzelner Endpunkte muss erfolgen.</p> <p><b>6.1: Der Studienpool ist unvollständig</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest (S. 39 des Bewertungsberichts):</p> <p>„Der vorliegende Studienpool für den indirekten Vergleich ist deshalb unvollständig, da aufgrund der Beschränkung der Einschlusskriterien auf Rebif diese Studien zu Avonex nicht in den Studienpool des indirekten Vergleichs eingingen.“</p> <p>Diese Feststellung ist jedoch nicht korrekt, die Beschränkung auf Rebif<sup>®</sup> als zweckmäßige Vergleichstherapie ist sachgerecht (s. Punkt 5: Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>Des Weiteren diene der indirekte Vergleich dazu, die Aussagen zur vergleichbaren Effektivität aus TENERE zu stützen. Eine Unterstützung der Aussagen von TENERE ist ausschließlich mit einem Vergleich von Teriflunomid gegenüber Rebif<sup>®</sup> sinnvoll, da dies in der direkt vergleichenden Studie TENERE der Komparator war.</p> <p><b>6.2: Die Studien sind inhaltlich unterschiedlich</b></p>	<p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>6.2.1: TEMSO, TOWER, PRISMS</u></b></p> <p>Der Begriff, was in diesem Zusammenhang als „inhaltlich unterschiedlich“ zu verstehen ist, wird durch das IQWiG nicht genau definiert. Seine nachfolgenden Ausführungen lassen darauf schließen, dass eine zu große Heterogenität zwischen den Studien angenommen wird.</p> <p>Die angeblich zu große Heterogenität zwischen den Studien TEMSO, TOWER und PRIMS wird an folgenden Punkten festgemacht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Der Zeitpunkt der Durchführung der Studien liegt teilweise mehr als 10 Jahre auseinander.</li> <li>b) Unterschiedliche Diagnosekriterien machen eine unterschiedliche Krankheitsschwere wahrscheinlich.</li> <li>c) Die Dauer der MS-Erkrankung unterschied sich.</li> <li>d) Unterschiedlicher Anteil immunmodulatorisch vorbehandelter Patienten.</li> <li>e) Eine unterschiedliche Behandlungsdauer in den Studien.</li> </ul> <p><u>zu a) Der Zeitpunkt der Durchführung der Studien liegt teilweise mehr als 10 Jahre auseinander</u></p> <p>Der Zeitpunkt, zu dem eine Studie durchgeführt worden ist, ist alleine kein Grund, von einer inhaltlichen Unterschiedlichkeit von Studien zu sprechen. Das IQWiG zieht es dennoch als Grund für inhaltliche Unterschiedlichkeit heran, da sich die MS-Diagnosekriterien in der Zwischenzeit geändert haben (s. folgende Ausführung zu Punkt b).</p> <p><u>zu b) Unterschiedliche Diagnosekriterien machen eine unterschiedliche Krankheitsschwere wahrscheinlich</u></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Aussage über die Schwere der MS-Erkrankung kann durch die Anwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien nicht getroffen werden.</p> <p>Es ist korrekt, dass in den Studien PRISMS, TEMSO und TOWER unterschiedliche Diagnosekriterien zugrunde gelegt wurden. Die aktuelleren Kriterien (McDonald- und revidierte McDonald-Kriterien) beziehen die sehr sensitive Magnetresonanztomografie in die Diagnostik mit ein. Die McDonald-Kriterien erlauben so im Vergleich zu den älteren Poser-Kriterien eine Diagnose zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung. Dennoch wird sowohl über die McDonald- als auch über die Poser-Kriterien die gleiche Erkrankung diagnostiziert (MS). Die Tatsache, dass auf Grundlage einer sensitiveren Methodik eine frühere Diagnose möglich ist, lässt keinen pauschalen Rückschluss auf die tatsächliche Erkrankungsschwere der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie zu.</p> <p>Betrachtet man die Krankheitsaktivität der einzelnen Studienpopulationen, so fällt auf, dass der Grad der Behinderung gemessen am Baseline-EDSS-Wert, in den Studien sehr ähnlich ist (ca. 2,7 in TEMSO und TOWER und ca. 2,5 in PRISMS). Mit 2,1 bis 2,3 Schüben in den zwei Jahren vor Einschluss in die Studie hatten die Patienten in den Teriflunomid-Studien etwas weniger Schübe als die Patienten in der PRISMS-Studie, die in einem vergleichbaren Zeitraum im Mittel 3,0 Schübe erlitten hatten. Aus diesem Unterschied lässt sich jedoch <b>keine</b> Konsequenz für die Nichtanerkennung eines indirekten Vergleiches ableiten.</p> <p><u>zu c) Die Dauer der Erkrankung unterschied sich</u></p> <p>Die RRMS dauert untherapiert etwa 15-20 Jahre ab Beginn der Erkrankung und geht dann in den sekundären Verlauf über. Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug im Median zwi-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen 3,3 Jahre (TEMPO/TOWER) und 6,4 Jahre (PRISMS (Rebif)). Dieser Unterschied stellt nicht zwangsläufig wesentliche Unterschiede in der Patientenpopulation dar.</p> <p>Darüber hinaus ist die Spanne der Zeit, die seit der ersten MS-Diagnose vergangen ist, sehr groß. In TEMPO und TOWER liegt diese Spanne bei einem Median von 3,3 zwischen 0,0 und 33,8 Jahren. Der Median von 6,4 Jahren in der PRISMS-Studie ist mit dieser Spanne gut in Einklang zu bringen.</p> <p><u>zu d) Unterschiedlicher Anteil immunmodulatorisch vorbehandelter Patienten</u></p> <p>In den Studien TEMPO und TOWER waren ca. 30 % der Patienten immunmodulatorisch vorbehandelt, in der PRISMS-Studie nur 3 % der Patienten. Es ist unbeantwortet, ob eine immunmodulatorische Vorbehandlung einen Einfluss auf die Effektivität einer Therapie hat. Diese Tatsache rechtfertigt keinen Ausschluss von Studien aus einer Metaanalyse oder einem indirekten Vergleich. Eine Analyse der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [14] hat den Behandlungseffekt verschiedener MS-Therapeutika auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Vorbehandlung untersucht und keinen Einfluss festgestellt (s. auch Punkt 6.4 der vorliegenden Stellungnahme).</p> <p><u>zu e) Unterschiedliche Behandlungsdauer in den Studien</u></p> <p>Die Details zu den Expositionszeiten in TEMPO und TOWER sind in den Studienberichten angegeben:</p> <p>TEMPO:</p> <p>Für 358 mit Teriflunomid 14 mg behandelte Patienten betrug die kumulative Expositionszeit 614,21 Jahre, für 360 mit Placebo behandelte Patienten 622,13 Jahre. Zusammen genommen ergibt sich demnach für</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die 718 Patienten, die in den indirekten Vergleich eingingen, eine kumulative Expositionszeit von 1236,34 Jahren. Dies entspricht einer mittleren Expositionszeit pro Patient von <b>1,72 Jahren</b> mit einer Standardabweichung von 0,64 Jahren.</p> <p>TOWER:</p> <p>Für 371 mit Teriflunomid 14 mg behandelte Patienten betrug die kumulative Expositionszeit 576,18 Jahre, für 385 mit Placebo behandelte Patienten 601,64 Jahre. Zusammen genommen ergibt sich demnach für die 756 Patienten, die in den indirekten Vergleich eingingen, eine kumulative Expositionszeit von 1177,82 Jahren. Dies entspricht einer mittleren Expositionszeit pro Patient von <b>1,56 Jahren</b> (-9,5% im Vergleich zu TEMSO) mit einer Standardabweichung von 0,78 Jahren.</p> <p>PRISMS:</p> <p>In der Publikation der PRISMS-Studie fehlen leider entsprechend detaillierte Angaben. Unter Results/Patients findet sich aber der Hinweis, dass die kumulative Beobachtungszeit für alle 560 Patienten 1094 Jahre betrug. Es ergibt sich damit für die mittlere Expositionszeit pro Patient eine obere Schranke von <b>1,95 Jahren</b> (&lt; +13,6% im Vergleich zu TEMSO), ohne dass eine Aussage über die Dispersion möglich wäre.</p> <p>In den durchgeführten indirekten Vergleichen sind die Unterschiede in der mittleren Expositionszeit (TEMSO: 1,72 Jahre, TOWER: 1,56 Jahre, PRISMS: &lt;1,95 Jahre) für relative Abstandsmaße (Quotienten) unerheblich und die Dispersionen der Expositionszeit zwischen TEMSO und TOWER vergleichbar (Standardabweichung in TEMSO: 0,64 Jahre, in TOWER: 0,78 Jahre).</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die vom pU angeführten Argumente zeigen, dass die vom IQWiG ge-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nannten Gründe für Heterogenität zwischen den Studien nicht belegen, dass TEMSO, TOWER und PRISMS „inhaltlich unterschiedlich“ sind. Deshalb ist eine Ablehnung der indirekten Vergleiche aus diesem Grund nicht gerechtfertigt. Dies ist nicht nur die Einschätzung des pU, sondern entspricht auch der Einschätzung anderer Experten im Fachgebiet (s. Punkt 6.4 der vorliegenden Stellungnahme).</p> <p><b><u>6.2.2 Die Studien des indirekten Vergleichs und TENERE</u></b></p> <p>Das IQWiG bemängelt in seinem Bericht (S. 40) über die Unterschiede in den Studien TEMSO, TOWER und PRISMS hinaus eine fehlende Vergleichbarkeit mit der direkt vergleichenden Studie TENERE.</p> <p>Ganz grundsätzlich würde eine fehlende Vergleichbarkeit dieser Studien den Ausschluss des indirekten Vergleichs aus der Bewertung nicht begründen. Die TENERE-Studie ist nicht direkt Teil der indirekten Vergleiche, sondern dient zur Konsistenzprüfung der Ergebnisse.</p> <p>Von diesem Umstand abgesehen, sind die vom IQWiG angebrachten Kritikpunkte nicht stichhaltig.</p> <p>Folgende Kritikpunkte werden durch das IQWiG angebracht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Die Dauer der Erkrankung ist in TENERE kürzer.</li><li>b) Die Formulierung der Rebif®-Präparate unterscheidet sich.</li><li>c) Verwendung der revidierten McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose.</li><li>d) Der Anteil der vorbehandelten Patienten war unterschiedlich.</li><li>e) Die Behandlungsdauer unterschied sich.</li></ul> <p><u>zu a) Die Dauer der Erkrankung war in TENERE kürzer</u></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die RRMS dauert etwa 15-20 Jahre ab Beginn der Erkrankung. Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug im indirekten Vergleich (s. Erläuterung zu Punkt 6.2.1) zwischen 3,3 Jahre (TEMZO/TOWER) und 6,4 Jahre (PRISMS (Rebif)). In TENERE war die Krankheitsdauer mit einem Median von 1 Jahr kürzer.</p> <p>Der genannte Unterschied muss nicht zwangsläufig zu wesentlichen Unterschieden in der Patientenpopulation führen oder in der Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit ein Effektmodifikator sein. Die bereits erwähnte Analyse der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [14] hat den Behandlungseffekt verschiedener MS-Therapeutika auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Dauer der Erkrankung untersucht (Sensitivitätsanalyse nach Zeit seit dem Auftreten erster Symptome) und keinen Einfluss festgestellt (s. auch Punkt 6.4 der vorliegenden Stellungnahme).</p> <p><u>zu b) Die Formulierung der Rebif®-Präparate unterscheidet sich</u></p> <p>Die neue Formulierung von Rebif® unterscheidet sich in den verwendeten Hilfsstoffen, es gibt keine Unterschiede in Wirkstoff, Dosierung, Applikationsweg, Applikationsfrequenz. Im Rahmen der Zulassung von Rebif® wurde die Änderung der Formulierung als „Variation“ gewertet. Es kann kein Einfluss auf die Wirksamkeits-endpunkte angenommen werden, neue oder die Formulierungen vergleichende Wirksamkeitsstudien wurden von den Zulassungsbehörden auch nicht gefordert.</p> <p>Für einzelne Verträglichkeitsendpunkte (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle) kann die unterschiedliche Formulierung eine Rolle spielen. Dies ist – wie im Dossier des pU erfolgt – bei der Diskussion der Ergebnisse auf Endpunktebene zu berücksichtigen.</p> <p><u>zu c) Verwendung der revidierten McDonald-Kriterien zur MS-Diagnose</u></p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschiede in der Schwere der Erkrankung können aus der Anwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien nicht abgeleitet werden (s. Ausführungen unter 6.2.1).</p> <p><u>zu d) Anteil der vorbehandelten Patienten war unterschiedlich</u></p> <p>Wie oben ausgeführt, gibt es keinen Grund, von dem unterschiedlichen Anteil vorbehandelter Patienten auf nicht vergleichbare Studienpopulationen zu schließen.</p> <p><u>zu e) Die Behandlungsdauer unterschied sich</u></p> <p>Die TENERE-Studie ist mit einer medianen Behandlungsdauer von 1,3 Jahren kürzer als die Studien TEMSO, TOWER und PRISMS.</p> <p>Für zeitnormierte Endpunkte wie z.B. die jährliche Schubrate sehen wir dieses Problem nicht ebenso wie in Ereigniszeitanalysen (Cox proportional hazards Regressionen für Zeit bis zum bestätigten Schub oder bis zur Behinderungsprogression), da die hierzu präsentierten Kaplan-Meier-Kurven keinen Hinweis auf eine relevante Verletzung eines über die Zeit konstanten Risikoverhältnisses geben.</p> <p>Für binäre Endpunkte (z. B. Patienten mit unerwünschten Ereignissen) kann die unterschiedliche Behandlungsdauer zu spürbaren Unterschieden in den Risiken (Prozentsätzen) zwischen den Studien führen. Die Verwendung relativer Abstandsmaße (Quotienten von Risiken, d.h. relativen Risiken) innerhalb der Studien beseitigt dieses Problem mit Blick auf die Schätzung der Effekte weitgehend, so dass hieraus keine relevante Verzerrung der Ergebnisse entsteht.</p> <p>Natürlich beeinflusst die absolute Größe der Risiken die Präzision, mit der relative Risiken in den Studien bestimmt werden können. Umso wichtiger erscheint damit die Berücksichtigung der Ergebnisse aus den</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleichen, die auf Studien mit etwas längerer Behandlung und darüber hinaus mit größerer Patientenzahl basieren (s. Punkt 6.4 für Informationen, wie die unterschiedliche Behandlungsdauer in aktuellen Analysen anderer Experten berücksichtigt wurde).</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Die Studie TENERE ist zur Konsistenzprüfung mit den indirekten Vergleichen geeignet. Wie oben dargelegt, führt das IQWiG keine Argumente an, die die Eignung der Ergebnisse aus TENERE zur Prüfung der Konsistenz in Frage stellen würden.</p> <p><b><u>6.3. Heterogenität von TEMSO und TOWER</u></b></p> <p>Im Rahmen der Bewertung bleibt unklar, was vom IQWiG mit Heterogenität von TEMSO und TOWER gemeint ist.</p> <p>Ganz grundsätzlich kann auf zwei verschiedenen Ebenen von Heterogenität gesprochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterogenität der Studien im Studiendesign, die eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien nicht sinnvoll macht.</li> <li>• Heterogenität der Ergebnisse nach Zusammenführung, die auf Endpunktebene diskutiert werden muss.</li> </ul> <p>Die beiden Studien sind sehr ähnlich konzipiert worden und in folgenden Parametern lässt sich kein Unterschied feststellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Krankheitsaktivität (Anzahl der Schübe im vorangegangenen Jahr, Zeit seit der Diagnose, Baseline EDSS)</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlaufsform</li> </ul> <p>Damit sind die Patientenkollektive der beiden Studien sehr ähnlich, es gibt keine Gründe, Heterogenität anzunehmen.</p> <p>Die Studien sind auch ähnlich konzipiert, es sind randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien mit Endpunkten, die in Auswahl und Operationalisierung nahezu identisch sind. Der einzige konzeptionelle Unterschied, den man finden kann, liegt in der unterschiedlichen Studiendauer begründet. Dieser Unterschied ist unter 6.2.1 im Detail erläutert worden, die Behandlungsdauer unterscheidet sich in Mittelwert und Dispersion (Standardabweichung) nicht wesentlich.</p> <p>Es gibt keinen Grund, wegen des Studiendesigns und der Studienpopulation eine Heterogenität zwischen den Studien anzunehmen.</p> <p>Da die Studien nicht grundsätzlich heterogen sind, gibt es auch keinen Grund, die Studien nicht in die indirekten Vergleiche einzuschließen.</p> <p>Nach Durchführung der indirekten Vergleiche auf Endpunktebene ist auftretende Heterogenität in den Einzelergebnissen zu diskutieren. Bei diesen Analysen fällt auf, dass die Ergebnisse von TEMSO und TOWER mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch führten, gut übereinstimmen. Auftretende Heterogenität auf Endpunktebene wird im Rahmen des Dossiers erläutert und diskutiert. Dies ist ein adäquater Umgang mit Heterogenität.</p> <p><b><u>6.4 Systematische Übersichten und Metaanalysen – Vorgehen anderer Experten</u></b></p> <p>Die prinzipielle Gleichwertigkeit der verschiedenen Interferon beta-Präparate und von Glatirameracetat wird mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA angenommen. Die-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>se Einschätzung beruht auf der vorliegenden Evidenz zu den Präparaten, d. h. auf klinischen Prüfungen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichen Patientenpopulationen durchgeführt worden sind. Vor diesem Hintergrund ist die grundsätzliche Ablehnung der im Rahmen des Nutzendossiers zu Teriflunomid durchgeführten indirekten Vergleiche nur schwer nachzuvollziehen.</p> <p>Es gibt mehrere qualitativ hochwertige wissenschaftliche Arbeiten, die eine Bewertung krankheitsmodifizierender Wirkstoffe in der MS-Therapie vornehmen, auf zwei aktuelle Arbeiten von 2013 soll exemplarisch eingegangen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Cochrane Review von 2013 (Filippini et al.) [15]</li><li>b) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [14]</li></ul> <p>Die Autoren des Cochrane-Reviews und der CADTH sind grundsätzlich mit den gleichen möglichen Gründen für Heterogenität konfrontiert wie der pU.</p> <p>zu a) Cochrane Review von Filippini et al. [15]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Studien wurden in die Untersuchung eingeschlossen, unabhängig davon, welche Diagnosekriterien (Poser oder McDonald) der MS-Diagnose zugrunde liegen.</li><li>• Die Untersuchung des Einflusses von MS-Phänotyp, Dosis der Studienmedikation und Sponsor der Studie wurde vorab geplant. Die Behandlungsdauer wurde nicht als möglicher Effektmodifikator untersucht, obwohl die Dauer der untersuchten Studien zwischen 6 und 36 Monaten variierte (im Median 24 Monate).</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu b) Auswertung der CADTH [14]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Analyse des CADTH wurden die Studien ebenfalls unabhängig von den verwendeten Diagnosekriterien eingeschlossen.</li></ul> <p>Für die wesentlichen Effektivitätseindpunkte jährliche Schubrate und Anteil von Patienten mit Behinderungsprogression wurden verschiedene zusätzliche Auswertungen gemacht, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensitivitätsanalysen nach Ausschluss von Studien mit:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Publikationsdatum vor 2000</li><li>○ Studiendauer unter einem Jahr</li><li>○ Baseline EDSS im Bereich 0-3 bzw. 1-3,5</li></ul></li><li>• Des Weiteren wurden Analysen durchgeführt mit zusätzlicher Einbeziehung der Kovariablen:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Zeit seit dem Auftreten erster MS-Symptome</li><li>○ Anzahl Schübe</li><li>○ Baseline EDSS</li><li>○ Behandlungsdauer</li></ul></li><li>• Subgruppenanalysen und Metaregressionen unter Berücksichtigung des potentiellen Effektmodifikators<ul style="list-style-type: none"><li>○ Vorbehandlung der MS (treatment-naive/other)</li></ul></li></ul> <p>Sowohl für die jährliche Schubrate als auch für die Behinderungsprogression waren für die Basistherapeutika die Ergebnisse bezüglich aller untersuchten Einflussfaktoren robust.</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit</u></p> <p>Die vorgestellten Beispiele zeigen, dass Experten im Bereich der evidenzbasierten Medizin die vorgestellten Unterschiede zwischen TEM-SO, TOWER und PRISMS nicht als Begründung für einen Ausschluss der Studien aus indirekten Vergleichen und Netzwerkmetaanalysen einstufen.</p> <p>Des Weiteren zeigen die Beispiele auch das übliche Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Studien, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, werden in die Analysen eingeschlossen.</li><li>• In einem nächsten Schritt werden die Ergebnisse zusammengefasst.</li><li>• Die erhaltenen Ergebnisse werden auf Heterogenität, Konsistenz und Robustheit untersucht.</li><li>• Die Ergebnisse werden diskutiert.</li></ul> <p>Dieses grundsätzliche Vorgehen entspricht auch der generell vom IQWiG gefolgten Vorgehensweise:</p> <p>„Eine weitere zentrale Strategie der EbM besteht darin, alle nach der Qualität ihres Designs und ihrer Durchführung angemessenen Studien zu einer Frage zu identifizieren und so den Stand des zuverlässigen Wissens zusammenzufassen. Zeigen sich dabei große Unterschiede zwischen den Ergebnissen einzelner Studien (sogenannte Heterogenität), muss versucht werden, diese Unterschiede zu erklären.“ (Methodenpapier des IQWiG, Version 4.1, S.6)</p> <p>Diesem grundsätzlichen Vorgehen folgt das IQWiG auch in seinen ei-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genen Auswertungen, z. B. in der Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazepin (Bericht Nr.190; Auftrag G09-01; S.27):</p> <p>„Die endpunktspezifische quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen und den Studien aus der Aktualisierungsrecherche zu den jeweiligen paarweisen Vergleichen erfolgte, sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, mithilfe von Metaanalysen.“</p> <p>Einem entsprechenden Vorgehen im Rahmen der Bewertung der indirekten Vergleiche in der Nutzenbewertung von Teriflunomid wurde nicht gefolgt.</p> <p><b>Der Ausschluss der indirekten Vergleiche wird durch das IQWiG nicht nachvollziehbar begründet. Der pU fordert vom G-BA eine Bewertung, die dem allgemein anerkannten Standard in der evidenzbasierten Medizin entspricht.</b></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
z. B.: S.4, S. 6, S.20, S.29	<p>Anmerkung:</p> <p>Durchgehend im Bewertungsbericht des IQWiG wird die Effektivität von Teriflunomid folgendermaßen beurteilt:</p> <p>„Bezüglich der Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a nicht sicher ausgeschlossen werden.“</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine wissenschaftlich nicht korrekte Negativdarstellung der Ergebnisse von TENERE. Es gab zwischen den Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied, was auf eine vergleichbare Effektivität hinweist. Da die Studie TENERE nicht gepowert war, um diese vergleichbare Effektivität zu belegen, kann ein negativer Effekt zwar nicht ausgeschlossen werden, ein positiver Effekt ist jedoch gleichermaßen möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Bezüglich der Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann weder ein negativer Effekt noch ein positiver Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a sicher ausgeschlossen werden.“</p>	<p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a konnte nicht nachgewiesen werden.( Assessment report AUBAGIO, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000, EMA 2013: S. 128. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf</a> )</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.3, S. 8, S. 32 Abschnitt 2.7.1, S. 50, S. 52	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird durch das IQWiG als zu beschränkt und von der Festlegung des G-BA abweichend eingestuft:</p> <p>„Gemäß der Festlegung des G-BA sind jedoch alle Darreichungsformen und damit alle IFN <math>\beta</math>-1a Präparate zu berücksichtigen“.</p> <p>Die Interpretation des IQWiG entspricht nicht der erfolgten Festlegung durch den G-BA (s. Ausführungen unter Punkt 5 der allgemeinen Aspekte).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die Auswahl von Interferon beta-1a, s. c., 44 <math>\mu</math>g, dreimal pro Woche (Rebif<sup>®</sup>) entspricht der durch den G-BA vorgenommenen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN <math>\beta</math>) 1a oder IFN <math>\beta</math>-1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</p>
S.8	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Fragestellung des IQWiG beinhaltet lediglich die Feststellung eines Zusatznutzens ohne die Darstellung des Nutzens im Anwendungsgebiet einzubeziehen.</p> <p>Dies greift nach § 35a SGB V zu kurz (s. Punkt 3 der vorliegenden Stellungnahme)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a konnte nicht nachgewiesen werden .</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Das Ziel des Vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]) unter Berücksichtigung des medizinischen Nutzens in Anwendungsgebiet A.“	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 $\beta$ -1a fest.
S. 15, S. 34, S. 35, S. 43, S. 44, S. 45	Anmerkung: Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte des IQWiG weicht von der Auswahl des pU ab. Folgende Endpunkte wurden als nicht patientenrelevant eingestuft: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schubfreie Patienten</li> <li>• Mittlere Änderung des EDSS-Wertes</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen</li> <li>• Patientenzufriedenheit</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Leberfunktionsstörung</li> <li>• Überempfindlichkeit/Hautreaktionen</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen</li> </ul>	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

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bluthochdruck</li> <li>• Periphere Neuropathie (inklusive Parästhesie)</li> <li>• Kopfschmerzen</li> </ul> <p>In Abschnitt 2.7.2.2 S.34/35 des Berichts wird der Ausschluss der Zeit bis zum Therapieversagen und der Patientenzufriedenheit begründet.</p> <p>In Abschnitt 2.7.2.4.3 (S.43) wird der Ausschluss der schubfreien Patienten damit begründet, dass dieser Endpunkt durch „Patienten mit bestätigtem Schub“ ausreichend abgebildet ist. Dieser Begründung kann gefolgt werden, es ist jedoch anzumerken, dass für eine bessere Konsistenz zwischen den verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren die Wahl des Endpunktes „schubfreie Patienten“, der in der Bewertung von Fingolimod berücksichtigt wurde, sinnvoller gewesen wäre.</p> <p>Für die weiteren Endpunkte fehlt eine entsprechende Begründung, obwohl die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Infektionen in der Nutzenbewertung von Fingolimod als patientenrelevant eingestuft worden sind.</p> <p>Da die Patientenrelevanz der Endpunkte in einem Anwendungsgebiet von dem bewerteten Arzneimittel unabhängig ist, müsste ein Ausschluss dieser Endpunkte von der Bewertung besonders gut begründet werden, eine Begründung erfolgt jedoch nicht.</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Anteil schubfreier Patienten und die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurden auch im Rahmen der Beratung zu Teriflunomid durch den G-BA explizit als patientenrelevante Endpunkte benannt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse patientenrelevante Endpunkte sind in die Bewertung einzuschließen.</p> <p>Für den Ausschluss von Endpunkten aus der Bewertung ist eine Begründung anzugeben.</p>	
S.4, S. 18, S. 41, S. 42	<p>Anmerkung:</p> <p>„Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird - mit Ausnahme der Gesamtmortalität - aufgrund der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie der grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte als hoch eingestuft“</p> <p>Das Verzerrungspotential der schubbezogenen Endpunkte wird durch das IQWiG als hoch eingestuft, obwohl durch entsprechende Maßnahmen (verblindete auswertende Neurologen, Abdeckung der Injektionsstellen) eine verblindete Erhebung der Endpunkte gewährleistet ist.</p> <p>Die Verblindung der Patienten spielt bei der Bewertung eines Schubes nach Definition im Studienprotokoll eine untergeordnete Rolle. Üblicherweise werden zur Erhebung des EDSS acht funktio-</p>	Argument hat keine Konsequenz für die Nutzenbewertung

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nelle Systeme berücksichtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pyramidenbahn</li> <li>2. Kleinhirn</li> <li>3. Stammhirn</li> <li>4. Sensorium</li> <li><del>5. Blasen-/Mastdarmfunktion</del></li> <li>6. Sehfunktion</li> <li><del>7. Zerebrale Funktion</del></li> <li>8. Sonstige Funktion</li> </ol> <p>Zur Bestimmung eines Schubes wurden die funktionellen Systeme, die eine Kommunikation zwischen Patient und verblindetem Neurologen erforderlich machen (Gehirn und Blase/Mastdarm), als funktionelle Systeme jedoch ausgeschlossen.</p> <p>Die weiteren, für die Bestimmung eines Schubes wichtigen, Funktionssysteme benötigen keine Berichterstattung des Patienten an den verblindeten Neurologen. Von den weiteren Funktionssystemen könnte einzig das als Sensorium bezeichnete System unter Umständen ein verzerrendes Potential besitzen. Es wird hier das Vibrationsempfinden abgefragt.</p> <p>Dementsprechend kann der pU der Einstufung des Verzerrungspo-</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tentials der schubbezogenen Endpunkte als hoch nicht folgen.</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sollten, auch wenn die Patienten nicht verblindet waren, nicht maßgeblich von einer Erwartungshaltung der Patienten beeinflusst sein, da es sich um eine aktiv kontrollierte Studie handelt. Der pU gibt zu Protokoll, dass eine konsistente Einschätzung in verschiedenen Bewertungsverfahren wünschenswert wäre. In der Nutzenbewertung von Belatacept wurde das Verzerrungspotential der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse durch den pU als hoch eingestuft, da es sich um eine unverblindete Studie handelte. Dieser Einschätzung widersprach das IQWiG:</p> <p>„Das Institut schätzt das Verzerrungspotential für diese Endpunkte als niedrig ein, da es aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten wie beispielsweise für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche von einer objektivierbaren Komponente ausgeht.“</p> <p>Auch unerwünschte Ereignisse, denen eine Erfassung von Laborparametern in einem zentralen Labor zugrunde liegt, wertete das IQWiG als potentiell hoch verzerrt. Der Begründung kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist für schubbezogene Endpunkte als niedrig zu werten.</p>	

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die auf einer zentralen Erfassung von Laborparametern beruhen, ist das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen.	
S.35	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt die EDSS-Erhebung in der TENERE-Studie: Zur EDSS-Erhebung „empfiehlt die EMA, dass alle möglichen Maßnahmen getroffen werden sollten, um dieses Problem [begrenzt Intra- und Interobserverrealibilität] zu minimieren, wie z. B. eine spezifische Schulung der Endpunkterheber oder die Durchführung aller Messungen durch dieselbe Person am Patienten [...]. Diese Maßnahmen sind gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll für die Studie TENERE nicht gegeben“</p> <p>Die Erhebung des EDSS durch dieselbe Person am Patienten ist im Studienprotokoll jedoch durchaus vorgeschrieben:</p> <p>„The same person should maintain the role of examining neurologist for a given subject throughout the study“ (S. 37, Studienprotokoll [16])</p> <p>Das Studienprotokoll schreibt zwar nicht explizit eine Schulung der Auswerter vor, es soll sich bei dem Auswerter jedoch um eine hochqualifizierte Person (“highly qualified health professional”) mit entsprechender Erfahrung (“predetermined level of experience in evaluating MS patients”) handeln. Bei der Durchführung von klini-</p>	<p>Das neurologische Defizit der Patienten wurde mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen, die auf der standardisierten Untersuchung von 8 neurologischen Funktionssystemen (FS) beruht.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Studien zur Zulassung eines Arzneimittels muss der Prüfarzt grundsätzlich seine Qualifikation und Erfahrung nachweisen. Dies wird durch die Ethikkommissionen geprüft.</p> <p>Damit wird in der TENERE-Studie den Vorgaben der EMA gefolgt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Diese Maßnahmen sind gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll für die Studie TENERE gegeben.“</p>	
S.35	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schließt die Zeit bis zum Therapieversagen aus der Nutzenbewertung aus.</p> <p>Im Rahmen der Beratung zur Nutzenbewertung von Teriflunomid hat der G-BA die Zeit bis zum Therapieversagen als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt.</p> <p>Das vom IQWiG ausgeführte Argument ist nicht geeignet, um einen Ausschluss des Endpunktes aus der Bewertung zu begründen. Nach IQWiG handelt es sich um die Kombination „unterschiedlicher Konstrukte“ mit „unterschiedlicher klinischer Bedeutung“, deren „Zusammenfassung nicht sinnvoll ist“</p> <p>Bei zusammengesetzten Endpunkten handelt es sich definitionsgemäß immer um eine Zusammenführung unterschiedlicher Konstrukte. Die Zusammenführung der „Zeit bis zum Schub“ und der „Zeit bis zum Abbruch der Therapie aus jedwedem anderen Grund“</p>	<p>Bei der Verwendung von kombinierten Endpunkten ist darauf zu achten, dass kombinierte Endpunkte aus Einzelkomponenten bestehen, die sich in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für den Patienten erheblich unterscheiden können.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bildet sehr gut die Realität im medizinischen Alltag ab. Von einem Therapieversagen kann dann ausgegangen werden, wenn die Krankheit trotz Behandlung aktiv ist (abgedeckt durch den Schub) oder weil die Patienten aus anderen Gründen (Injektionsmüdigkeit, Nebenwirkungen,...) nicht therapieadhärent sind. Die Zusammenfassung der Teilendpunkte ist somit medizinisch ausgesprochen sinnvoll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Bei der „Zeit bis zum Therapieversagen“ handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt.“</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung.</p>	
S.35	<p>Anmerkung: Das IQWiG schließt die Patientenzufriedenheit aus der Nutzenbewertung aus: „Die Patientenzufriedenheit ist kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV [1] und wird deshalb nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt“</p> <p>Wie oben ausgeführt, kann der Ausschluss der Patientenzufriedenheit aus der Bewertung mit der AM-NutzenV nicht begründet werden. Gerade für die Dauertherapie einer chronischen Erkrankung kann die Patientenzufriedenheit mit Hinblick auf Therapieadhärenz und langfristige Lebensqualität als essentiell angesehen werden. Darüber hinaus ermöglicht die Auswertung dieses Endpunkts eine</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abgewogene Einschätzung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungsprofile der bewerteten Arzneimittel aus Patientensicht. Dementsprechend muss die Patientenzufriedenheit in die Bewertung eingeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die Patientenzufriedenheit ist ein patientenrelevanter Endpunkt.“ Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung.</p>	
S.36	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass für die Bewertung gleichgerichteter Effekte bei heterogener Studienlage vom Methodenpapier des IQWiG abweichende Kriterien verwendet werden.</p> <p>Eine Abweichung vom Methodenpapier des IQWiG alleine stellt keine sachliche Bewertung über die Eignung einer Methode dar. Darüber hinaus referenziert das IQWiG sein Methodenpapier in der Version 4.1 (gültig ab dem 28.11.2013) [9], zum Zeitpunkt der Dosiereinreichung war das Methodenpapier in der Version 4.0 [17] gültig. Die Methoden zur Bewertung der Heterogenität unterscheiden sich in den beiden Versionen des Methodenpapiers. In der Version 4.1 wird z. B. die Verwendung von Prädiktionsintervallen zur Bewertung von Heterogenität neu eingeführt. In Version 4.0 führte das IQWiG auf S. 138 aus: „In der Regel wird von einer statistischen Zusammenfassung abge-</p>	<p>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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>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 Diagnosekrite-</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehen, falls der Heterogenitätstest einen <math>p</math>-Wert unter 0,2 liefert. Es spielt auch die Lage der Effekte eine Rolle. Zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, dann kann auch die Zusammenfassung heterogener Ergebnisse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten zu einer Nutzensaussage führen.“</p> <p>Der <math>p_U</math> bewertet im angesprochenen Fall <math>p &lt; 0,2</math> das Vorliegen gleichgerichteter Effekte auf Basis der visuellen Darstellung der Effekte in Forest Plots. <i>Gleichgerichtet</i> wird dabei in dem Sinne interpretiert, dass beide Punktschätzer auf der gleichen Seite (bezogen auf relatives Risiko oder Hazard Ratio = 1 bzw. Risikodifferenz oder Mittelwertdifferenz = 0) liegen. <i>Deutlich</i> wird subjektiv anhand der Forest Plots bewertet und nicht an Hand des Vorliegens signifikanter Unterschiede in den einzelnen Studien. Dies erscheint dadurch gerechtfertigt, dass in den Studien die Fallzahlplanungen nur für den primären Endpunkt ausgelegt waren. Die statistische Power für ein jeweils signifikantes Ergebnis in den übrigen Endpunkten ist damit unklar und ein signifikantes Ergebnis nicht zu erwarten.</p> <p>Da es sich in keinem Fall um die Zusammenfassung von mehr als zwei Ergebnissen handelt (entweder Zusammenfassung von TEMSO und TOWER oder indirekter Vergleich mit TENERE), kann ein mehrheitlich signifikanter Effekt von Studien nicht in die Beurteilung einfließen. Dies ist ein adäquater und dem wissenschaftlichen Standard angemessener Umgang mit Heterogenität.</p>	<p>rien, 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.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: „Die vom pU angelegten Kriterien zur Bewertung von deutlichen gleichgerichteten Effekten bei heterogenen Ergebnissen sind geeignet.“	
S.39	Anmerkung: Grund für den Ausschluss der indirekten Vergleiche von der Bewertung: „Studienpool unvollständig“. Vorgeschlagene Änderung: „Der Studienpool ist vollständig.“ Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung.	Der Studienpool des indirekten Vergleichs ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g i.m. (Avonex®) unvollständig.
S.39	Anmerkung: Grund für den Ausschluss der indirekten Vergleiche von der Bewertung: „Studien inhaltlich unterschiedlich“. Vorgeschlagene Änderung: „Die eingeschlossenen Studien sind grundsätzlich zur Beantwortung der medizinischen Fragestellung geeignet.“ Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung.	In mehreren Punkten bestehen 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.
S.40	Anmerkung: Grund für den Ausschluss der indirekten Vergleiche von der Bewer-	Die vorliegende statistische Heterogenität zwischen den Studien TEMSO und TOWER wurde im Rahmen der indirekten Vergleiche

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung: Es „wurde die vorliegende Heterogenität zwischen den Studien TEMSO und TOWER im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht adäquat berücksichtigt“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die Studien TEMSO und TOWER sind hinsichtlich der geprüften Patientenkollektive weitgehend vergleichbar. Unterschiede im Design führten nicht zu relevanten Unterschieden der mittleren Behandlungsdauer und der Dispersion (Standardabweichung).“</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse in der Nutzenbewertung.</p>	nicht adäquat berücksichtigt.
S. 52, Abschnitt 3.2.4	<p>Anmerkung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Das IQWiG bemängelt die Wahl von Ibuprofen als fiebersenkendes Analgetikum, mit dem Hinweis, dass entsprechend der Leitlinie auch Paracetamol hätte berücksichtigt werden können. Nach Auffassung des IQWiG wären bei der Wahl von Paracetamol keine Kosten für die GKV zu berücksichtigen gewesen.</li> </ol> <p>Diese Feststellung steht im Widerspruch zum Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Fingolimod. Der G-BA hat in seinem Beschluss die Kosten von Paracetamol als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Des Weiteren kritisiert das IQWiG, dass der Rabatt nach § 130 a SGB V bei der Darstellung der Kosten für Ibuprofen</li> </ol>	<p>Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.</p> <p>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. Regelmäßige 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</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vernachlässigt wurde.</p> <p>Für den Wirkstoff Ibuprofen in der Wirkstärke 600 mg wurde das Präparat IBU 600 1A Pharma Filmtabletten (PZN 08533836, N3-Packung mit 100 Filmtabletten) gewählt. Diese Packung stellt zum Stichtag 01.08.2013 mit einem Apothekenverkaufspreis von 15,92 € (Festbetrag 18,15 €) die größte und günstigste Packung dar. Für diese Packung ist zum oben genannten Stichtag kein Rabatt nach §130a in der Lauer-Taxe gelistet.</p> <p>Zwar fällt gemäß §130a, Abs. 3b Satz 1 SGB V prinzipiell für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag in Höhe von 10% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers an, allerdings werden für die Kostendarstellung von Ibuprofen auch die Ausnahmeregelungen nach §130a, Abs. 3b Satz 2 und Satz 3 berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der entsprechende Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ist für die gewählte Packung mit 3,91 € um mindestens 30% niedriger als der dazugehörige Festbetrag von 5,66 € und somit nach §130a Abs. 3b Satz 3 SGB V vom Generikaabschlag befreit.</li> <li>• Auch weitere Präparate mit Ibuprofen in der Wirkstärke 600 mg zu 100 Stück, bei denen eine Preisgleichheit zwischen Abgabepreis und dazugehörigen Festbetrag herrscht, wei-</li> </ul>	<p>davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzepts bei TFN, Glatirameracetat, IFN <math>\beta</math>-1a und IFN <math>\beta</math>-1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sen keinen Zwangsabschlag auf, da durch vorangegangene Preissenkungen der Generikaabschlag gemäß §130a Abs. 3b Satz 2 SGB V für diese Packungen abgelöst wurde</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Sowohl die Auswahl von Ibuprofen als fiebersenkendes Analgetikum als auch die Kosten sind korrekt dargestellt.“</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Genzyme (sanofi-aventis groupe) (2013): Fachinformation Aubagio; Fachinformation. Stand: 11/2013 [Zugriff: 17.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2013): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit Aubagio Teriflunomid. [Zugriff: 15.01.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002514/WC500148685.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002514/WC500148685.pdf).
3. European Medicines Agency (2013): Assessment report, AUBAGIO, International non-proprietary name: TERIFLUNOMIDE, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. [Zugriff: 23.09.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002514/WC500148684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf).
4. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung-AM-Nutzen V). Bundesgesetzblatt; Teil 1 (68); 2324-8.
5. Giovannoni G., Southam E., Waubant E. (2012): Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 18(7):932-46.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Aflibercept. [Zugriff: 15.01.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-61/2013-07-09\\_Wortprotokoll\\_end\\_Aflibercept.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-61/2013-07-09_Wortprotokoll_end_Aflibercept.pdf).
7. Bundesregierung (2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). [Zugriff: 01.10.2013]. URL: [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBI&start=/\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2262.pdf%27\]#\\_Bundesanzeiger\\_BGBI\\_%2F%2F\\*\[%40attr\\_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27\]\\_1380632416678](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*[@attr_id=%27bgbl110s2262.pdf%27]#_Bundesanzeiger_BGBI_%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27]_1380632416678).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 20.06.2013, in Kraft getreten 14.08.2013;
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Allgemeine Methoden 4.1. [Zugriff: 16.01.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V; Fingolimod. [Zugriff: 11.07.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1947/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_ZD.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; Teriflunomid. [Zugriff: 16.01.2014]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A11-23. (26.07.2012)
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): 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 Fingolimod; Vom 29. März 2012. [Zugriff: 27.05.2013]. URL: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch\\_loadpublicationpdf&session.sessionid=99d212452204010953ce2aa36e4d5917&fts\\_search\\_list.destHistoryId=71439&fts\\_search\\_list.selected=c3600843c68fcb85&state.filename=BAanz%20AT%2004.05.2012%20B3](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=99d212452204010953ce2aa36e4d5917&fts_search_list.destHistoryId=71439&fts_search_list.selected=c3600843c68fcb85&state.filename=BAanz%20AT%2004.05.2012%20B3).
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2013): Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Stand: Oct [Zugriff: 16.01.2014]. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf).
15. Filippini G., Del Giovane C., Vacchi L., D'Amico R., Di Pietrantonj C., Beecher D., et al. (2013): Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews; 6:CD008933.
16. sanofi-aventis groupe (2013): aus Modul 5 des Herstellerdossiers zur Bewertung des Nutzens von Teriflunomid (vertrauliche Unterlagen), CSP TENERE S. 37.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden 4.0. [Zugriff: 03/2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid, Nr. 202, A13-38, Version 1.0, 20.12.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a></i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (2). Bei einer Inzidenz zwischen 4,2 und 6,1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (3) geht man in Deutschland von bis zu 127 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohnern aus (2;3). Das Prädilektionsalter für den Beginn der Erkrankung liegt zwischen 20 und 40 Jahre mit einem Gipfel um das 30. Lebensjahr (2).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS – klinisch isolierte Syndrome, die schubförmige MS, die sekundär progrediente MS sowie die primär progrediente Verlaufsform (1) –, für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden.</p> <p>Für die Behandlung der schubförmig remittierenden MS sind in Deutschland <u>Interferon beta-1a</u> (Applikation einmal pro Woche intramuskulär (4); Applikation dreimal pro Woche subkutan (5)), <u>Interferon beta-1b</u> (6;7), <u>Glatirameracetat</u> (8), <u>Alemtuzumab</u> (9) sowie <u>Teriflunomid</u> (10) zugelassen.</p> <p>Alemtuzumab wurde erst 2013 für die Behandlung der MS zugelassen (9) und konnte somit noch nicht in Studien einbezogen werden, die für die Nutzenbewertung von Teriflunomid relevant wären.</p> <p>Teriflumomid, das Gegenstand der Stellungnahme ist, ist in der Indikation „<b>zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) (...)</b>“ zugelassen (10). Der genaue Wirkmechanismus von Teriflunomid bei MS ist nicht bekannt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA Betainterferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat festgelegt. Entsprechend der AWMF-Leitlinie soll die langfristige Behandlung der schubförmig remittierenden MS mit Interferon beta oder Glatirameracetat begonnen werden (1).</p> <p>Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht daher dem Stand der Wissenschaft.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT des G-BA zu.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt Daten im Vergleich zum subkutan applizierbaren Interferon beta-1a (5) vor.</p>	<p>Das Argument zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>
IQWiG	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pU legt eine direkt vergleichende Studie (TENERE) vor. Neben dem direkten Vergleich werden die Ergebnisse von zwei Studien mit Teriflunomid gegen Placebo (TEMSO, TOWER) mit den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie zu Interferon beta-1a (PRISMS) verglichen (indirekter Vergleich).</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG ist im vorliegenden Fall der indirekte Vergleich nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier- bewer- tung Seite 4	Teriflunomid zu erlauben. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu (Begründung s. unten).	
	<p><b><u>Direkter Vergleich (TENERE-Studie)</u></b></p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische, multinationale Studie zum direkten Vergleich von Teriflunomid mit Interferon beta-1a.</p> <p>Die Studienteilnehmer (EDSS ≤ 5,5) wurden auf drei Studienarme randomisiert: Teriflunomid 7 mg/Tag p.o. (T7), Teriflunomid 14 mg/Tag p.o. (T14) sowie Interferon beta-1a 44 µg dreimal pro Woche s.c. (IFN). Es wurde u. a. nach Studienland und nach Baseline-EDSS stratifiziert.</p> <p>Wir beziehen uns im Weiteren nur auf die Ergebnisse des Teriflunomid-Armes mit einer Tagesdosis von 14 mg (T14).</p> <p>Die gewählte Dosierung von Interferon beta-1a (44 µg dreimal pro Woche s.c.; bei Unverträglichkeit Dosisreduktion auf 22 µg) ent-</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN β-1a konnte nicht nachgewiesen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, Seite 87, Tabelle 4-18	<p>spricht der Zulassung (5).</p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (McDonald-Kriterien 2005) (11) und schubförmig verlaufender MS (12).</p> <p>Teriflunomid ist zur Behandlung der schubförmig-remittierenden MS zugelassen. In der TENERE-Studie wurden jedoch auch andere schubförmige Verlaufsformen eingeschlossen; dies waren jedoch nur drei Patienten (alle in der T14-Gruppe), sodass diese bei der Interpretation der Ergebnisse vernachlässigt werden können.</p> <p>Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug in der TENERE-Studie 0,75 Jahre für die Teriflunomid-Gruppe und 1,00 Jahre für die Interferon-beta-1a-Gruppe. Die Patienten hatten im Mittel innerhalb des vorangegangenen Jahres <math>1,4 \pm 0,8</math> (T14) bzw. <math>1,2 \pm 1,0</math> (IFN) Schübe erlitten.</p> <p>Eindeutige Angaben zur Vorbehandlung finden sich im Modul 4a im Kapitel 4.3.1.2.1 „Studiendesign und Studienpopulation“ nicht. Aus der Studienpublikation (13) und dem EPAR (12) geht hervor, dass 24 % der Patienten in der IFN-Gruppe und 11,7 % der Patienten der T14-Gruppe in den vorangegangenen zwei Jahren eine Vorbehandlung mit Interferon beta-1a, Interferon beta-1b oder</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4A, Seite 239 f. IQWiG Dossier- bewertung Seite 25</p>	<p>Glatirameracetat erhalten haben. Ebenfalls geht aus dem EPAR hervor, dass eine Vorbehandlung mit den genannten Substanzen nur zulässig war, wenn diese mindestens drei bzw. vier Monate vor Studienbeginn abgesetzt wurden. Weitere Einzelheiten gehen aus den uns zugänglichen Unterlagen nicht hervor.</p> <p><b>Subgruppen</b></p> <p>Der pU legt Daten für die Endpunkte „time to failure“ und jährliche Schubrate vor, von denen das IQWiG nur letzteren als relevant einschätzt. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</p> <p>Als Einflussgrößen wurden Geschlecht, Altersgruppe, Region, Baseline-EDSS, Anzahl der Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren sowie Vorbehandlung ausgewertet. Diese Einteilung erscheint sinnvoll.</p> <p><b>Kritikpunkte</b></p> <p>Wegen der unterschiedlichen Applikationsform der beiden Arzneimittel war eine <b>Verblindung</b> der Patienten nicht möglich. Auch der behandelnde Neurologe war nicht verblindet gegenüber der Behandlung, wohingegen der Neurologe, der die funktionellen Systeme bewertete und den EDSS erhob, gegenüber der Behandlung verblindet war. Es besteht somit ein Verzerrungspoten-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 12</p> <p>Dossier Modul 4A, Sei- te 87, Tabelle 4-18</p> <p>Dossier Modul 4A, Sei- te 43</p>	<p>tial für manche Endpunkte (s. unten).</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer der TENERE-Studie ist deutlich kürzer als die von der EMA für eine Zulassung geforderten zwei Jahre (14). Die <b>Studiendauer</b> der TENERE-Studie betrug 48–118 Wochen. Die tatsächliche Behandlungsdauer (Median) betrug für T14 449,5 Tage, für IFN 421,0 Tage. Gerade um Unterschiede hinsichtlich der Behinderungsprogression feststellen zu können, ist eine längere Beobachtungsdauer erforderlich (14).</p> <p>In der TENERE-Studie wurden nur Patienten bis zu einem gewissen <b>Schweregrad der Erkrankung</b> (EDSS ≤ 5,0) eingeschlossen. Damit waren Patienten mit einem EDSS ab 6,0 (intermittierend oder auf einer Seite konstant Unterstützung durch Unterarmgehstütze, Stock, Schiene, um etwa 100 Meter ohne Rast zu gehen) (15) ausgeschlossen. In der TENERE-Studie lag der mittlere EDSS bei Studienbeginn im T14-Arm bei 2,33, im IFN-Arm bei 2,04. Es ist zu bemerken, dass die Indikationsbeschreibung der Zulassung keine diesbezüglichen Einschränkungen macht (10).</p> <p>Als Begründung für die Einschränkung auf einen EDSS-Score ≤ 5,5 gibt der pU an: „Die Schwere der permanenten Behinderung sollte eine Erfassung von Schüben nicht ungenau bis unmöglich machen (unabdingbare Voraussetzung für die Erfassung schubbezogener Endpunkte). Darüber hinaus sollte die betrachtete Patientenpopulation hinreichend homogen sein“. Die Übertragbarkeit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seite 26	<p>der vorgelegten Studienergebnisse auf Patienten mit stärker ausgeprägten neurologischen Defiziten ist nicht belegt.</p> <p>Es fehlen <b>Subgruppenauswertungen</b> für weitere Endpunkte, wie unerwünschte Ereignisse, sodass, wie vom IQWiG festgestellt, „heterogene Behandlungseffekte nicht umfassend beurteilt werden“ können.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ hätte dieser Aspekt bei der Studienplanung berücksichtigt und entsprechend eine größere Patientenzahl rekrutiert werden müssen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 15	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens zieht das IQWiG folgende patientenrelevanten Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Todesfälle</li> <li>• Morbidität: schubbezogene Endpunkte (Patient mit bestätigtem Schub; Zeit bis zum bestätigten Schub; jährliche Schubrate); Behinderungsprogression (Patient mit mindestens 12 Wochen anhaltender Behinderungsprogression; Zeit bis zur mindestens 12 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression)</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität: Fatigue Impact Scale (FIS) zur Erfassung der symptom-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fatigue)</li> </ul>	Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 20</p> <p>Dossier Modul 4A, Sei- te 145, Tabelle 4-59</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 15</p> <p>Dossier</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen: Gesamtrate SAE; Abbrüche wegen AE; Reaktionen an der Injektionsstelle; grippeähnliche Symptome; Alopezie; Diarrhoe; Übelkeit und Erbrechen.</li> </ul> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Angesichts des Schweregrads der Erkrankung der eingeschlossenen Patienten und der kurzen Beobachtungszeit traten erwartungsgemäß keine Todesfälle auf. Insofern schließt sich die AkdÄ der Aussage des IQWiG an, dass die Studie nicht darauf angelegt war, Unterschiede hinsichtlich der Mortalität aufzudecken.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Primärer Endpunkt der TENERE-Studie war „time to failure“, wobei „failure“ definiert war als Auftreten eines Schubes ODER Therapieabbruch aus jedwedem Grund (13).</p> <p>Dieser Endpunkt wird in der Dossierbewertung des IQWiG nicht als patientenrelevant betrachtet.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung eines inadäquaten Endpunkts an, da dieser Endpunkt Faktoren sehr unterschiedlicher Art kombiniert (u. a. nicht zureichende therapeutische Wirksamkeit, unerwünschte Ereignisse, patientenspezifische/subjektive Faktoren).</p> <p>Der pU beurteilt den Sachverhalt ähnlich, indem er schreibt, dass</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4A, Seite 58</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 147, Tabelle 4-61</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 124, Tabelle 4-44</p>	<p>Schubrate und Behinderungsprogression die wichtigsten Endpunkte seien. Es bestehe bei kombinierten Endpunkten die Gefahr, „irreführende Aussagen zu treffen, wenn die Endpunkte nicht die gleiche Wichtung haben und nicht gleichgerichtet sind.“ In der TENERE-Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen T14 und IFN bei Auswertung des kombinierten Endpunkts. Wenn die einzelnen Komponenten betrachtet werden, ergibt sich ein numerisch häufigeres Auftreten von Schüben unter T14 als unter IFN, während Therapieabbruch aus jedwedem Grunde häufiger unter IFN stattfand.</p> <p>In der Wertung der relevanten Endpunkte steht die Auffassung der AkdÄ im Einklang mit der EMA-Guideline zur Zulassung von Arzneimitteln in der Indikation MS (14). In dieser werden schubbezogene Endpunkte (Schubrate, Häufigkeit mäßiger und schwerer Schübe, Anteil schubfreier Patienten, Zeit bis zum ersten Schub, Anteil der Patienten, die eine Akutbehandlung benötigen, Anzahl der Schübe) sowie Behinderung als wichtigste Endpunkte empfohlen.</p> <p>In der TENERE-Studie wurde Behinderungsprogression nur post-hoc ausgewertet. Gemäß den Vorgaben der EMA-Guideline wird auch im EPAR eine separate Betrachtung der beiden Komponenten des primären Endpunkts gefordert (12) (S. 86).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seite 35	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Es wurde die Fatigue Impact Scale (FIS) (16) als Instrument für symptomspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität angewendet. FIS ist ein validiertes, spezifisches, patientenberichtetes Messinstrument, das entwickelt wurde, um den Einfluss von Fatigue auf das Leben von Menschen u. a. mit MS zu bewerten (16). Fatigue ist eines der häufigsten Symptome der MS und stellt für bis zu 80 % der Patienten eine deutliche Behinderung mit erheblichen Auswirkungen auf das subjektive Befinden, Lebensqualität und soziale und beruflich Funktionsfähigkeit dar. In manchen Fällen kann Fatigue das am meisten belastende Symptom der Erkrankung sein. Eine gesicherte Therapie ist nicht bekannt (17).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das offene Studiendesign bedingt eine Verzerrung bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse. Insofern sind Unterschiede nur mit erheblicher Unsicherheit zu konstatieren.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt <b>Zufriedenheit der Patienten mit der Medikation</b> wurde für die Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht herangezogen, da dieser Endpunkt gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht patientenrelevant ist.</p> <p>Auch aus Sicht der AkdÄ können die Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zur</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, Seite 26	<p>Erhebung wurde das Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) angewendet (18). Es handelt sich um eine Selbstbeurteilungsskala, die von daher eine mögliche Option zur Erfassung von subjektiver Einschätzung des Patienten wäre. Allerdings ist TSQM zwar für verschiedene Erkrankungen validiert, nicht jedoch für Multiple Sklerose (18). Da die Patienten hinsichtlich der Medikation nicht verblindet waren, ergibt sich darüber hinaus ein erhebliches Verzerrungspotential.</p> <p>Der pU fokussiert darauf, dass eine orale gegenüber einer parenteral applizierbaren Medikation einen Vorteil aufweise. Ein solcher Vorteil sei jedoch in klinischen Studien schwer nachzuweisen. Die Erhebung der Patientenzufriedenheit mit der Medikation lasse Rückschlüsse auf den Vorteil der oralen gegenüber der parenteralen Applikationsform zu. Dass sich durch die orale Applikationsform ein Vorteil für Teriflunomid gegenüber dem subkutan zu applizierenden Interferon beta-1a ergeben könnte, ist zwar <i>aus klinischer Sicht</i> plausibel, jedoch mit den Ergebnissen der TSQM aus den oben dargestellten Gründen nicht zu belegen.</p>	
	<p><b>Ergebnisse</b></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Todesfälle traten in beiden Behandlungsarmen nicht auf.</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a konnte nicht nachgewiesen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4A, Seiten 97, 101</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 126, Tabelle 4-46</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Seite 19</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Häufigkeit der Patienten mit bestätigtem Schub war mit 23,4 % unter T14 höher als unter IFN mit 15,4 %. Ebenso war der Punktschätzer für die jährliche Schubrate mit 0,259 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,153–0,438) unter T14 höher als der Punktschätzer unter IFN (0,216; 95 % CI 0,113–0,415). In beiden Endpunkten ließ sich keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid belegen. Es zeigte sich wie dargestellt numerisch eher ein Trend für eine schlechtere Wirksamkeit. Auch hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub stellte sich keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid dar.</p> <p>Eine Behinderungsprogression wiesen 10 Patienten (9,0 %) in der T14-Gruppe auf, 9 Patienten (8,7 %) in der IFN-Gruppe. Hier zeigte sich ebenso wenig eine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid wie hinsichtlich der Zeit bis zur Behinderungsprogression.</p> <p>Aufgrund der weit unterhalb bzw. weit oberhalb von 1 liegenden Grenzen der 95 % Konfidenzintervalle des relativen Risikos bzw. der Hazard Ratio sowohl für schubbezogene Endpunkte als auch für Behinderungsprogression kann eine Unterlegenheit des Teriflunomids nicht ausgeschlossen werden (siehe IQWiG-Dossierbewertung Seite 19, Tabelle 10).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4A, Sei- ten 191, 192, Tabellen 4-90,-91</p> <p>Dossier Modul 4A, Sei- te 193, Tabelle 4-92</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung</p>	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Weder der Gesamtscore der FIS noch die drei Subskalen (kognitive, physische, psychosoziale Dimension) unterschieden sich signifikant in den Behandlungsarmen. Allerdings lagen die Ausgangswerte insgesamt sowie in den Subskalen in der Teriflunomid-Gruppe höher.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Weder ergab sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse insgesamt ein signifikanter Vorteil für Teriflunomid gegenüber Interferon beta-1a (92,7 % vs 96,0 %) noch für die Subgruppe der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (5,5 % T14 vs. 6,9 % IFN).</p> <p>Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, unterscheiden sich die Darstellungen des pU und die Ausführungen des IQWiG: Während der pU einen signifikanten Vorteil für Teriflunomid beschreibt (T14: 10,9 %; IFN: 21,8 %; relatives Risiko 0,501; p = 0,0369), stellt das IQWiG keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid fest. Den Ausführungen des IQWiG zufolge lässt sich ein signifikanter Unterschied nur belegen, wenn u. a. „Schwangerschaft“ als unerwünschtes Ereignis gewertet wird. Da nicht weiter ausgeführt wird, ob die Schwangerschaften z. B. durch eine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva und daraus resultierender verminderter empfängnisverhüten-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seiten 24, 25</p> <p>Dossier Modul 4A, Seiten 203, 205, Tabellen 4-99, -100</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 225; IQWiG Dossierbewertung Seite 24</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 217, Tabelle</p>	<p>der Wirkung zustande gekommen sind, schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, Schwangerschaft nicht als unerwünschtes Ereignis zu werten.</p> <p>Signifikante Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigten sich bei spezifischen Symptomen: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten naturgemäß nur in der IFN-Gruppe auf und hatten hier eine Häufigkeit von 21,8 %. Grippeähnliche Symptome traten unter T14 bei 2,7 % der Patienten auf, unter IFN bei 53,5 %. Es zeigte sich hier eine signifikante Überlegenheit des Teriflunomids.</p> <p>Demgegenüber traten Haarausfall (T14: 20,0 %; IFN: 1,0 %) sowie Übelkeit und Erbrechen (T14: 14,5 %; IFN: 5,0 %) signifikant häufiger unter Teriflunomid auf als unter Interferon beta-1a. Während der pU keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Diarrhoe angibt, beschreibt das IQWiG einen signifikanten Unterschied zuungunsten von Teriflunomid (T14: 20,9 %; IFN: 7,9 %).</p> <p>Anzumerken ist, dass Haarausfall zumeist nur mild oder mäßig ausgeprägt war. Nur drei Patienten in der T14-Gruppe brachen deswegen die Studie ab. Bei den meisten Patienten kam es trotz Fortführung der Therapie zur Besserung des Haarausfalls (13).</p> <p>Die Häufigkeit schwerer hepatischer unerwünschter Ereignisse war vergleichbar (in beiden Armen je ein Patient).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4-107 IQWiG Dossier- bewer- tung Seite 25	Die genannten unerwünschten Ereignisse, bei denen sich Unterschiede ergeben haben, waren nicht schwerwiegend und zumeist mild bzw. moderat.	
Dossier Modul 4A, Sei- te 84, Tabelle 4-16	<p><b><u>Indirekter Vergleich</u></b></p> <p><b>Studiendesign und Population</b></p> <p><b><u>TEM SO-Studie</u></b></p> <p>Bei der TEMSO-Studie handelt es sich um eine der placebokontrollierten Zulassungsstudien (12). Die Patienten wurden doppelt verblindet auf drei Behandlungsarme randomisiert: Teriflunomid 7 mg/d, Teriflunomid 14 mg/d, Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 108 Wochen.</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (Mc-Donald-Kriterien 2005) (11) und einem schubförmigen Verlauf (12). Wie auch in der TENERE-Studie wurden nicht nur Patienten mit schubförmig-remittierendem Verlauf, sondern auch mit anderen schubförmigen Verlaufsformen eingeschlossen. Allerdings wiesen über 90 % der Patienten sowohl im Placebo- als auch den Teriflunomid-Armen einen schubförmig-</p>	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 $\beta$ -1a 44 $\mu$ g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, Sei- ten 87, 284, Ta- bellen 4- 18, -141	remittierenden Verlauf auf.  Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 3,67 Jahre (T14) bzw. 3,50 Jahre (Placebo). Die Patienten hatten im vorangegangenen Jahr im Mittel $1,3 \pm 0,7$ (T14) bzw. $1,4 \pm 0,7$ Schübe erlitten, in den vorangegangenen zwei Jahren jeweils $2,2 \pm 1,0$ Schübe.  <u>TOWER-Studie</u>	statistische Heterogenität zwischen den Studien TEMSO und TOWER im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht adäquat berücksichtigt.
Dossier Modul 4A, Sei- te 84, Tabelle 4-16	In der TOWER-Studie wurden Teriflunomid 7 bzw. 14 mg/d in einem doppelblinden randomisierten Design gegen Placebo getestet. Die Behandlungsdauer betrug hier 48–152 Wochen.  Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (Mc-Donald-Kriterien 2005) (11) und einem schubförmigen Verlauf (12). Auch hier wurden nicht nur Patienten mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf eingeschlossen, sondern auch mit anderen schubförmigen Verlaufsformen. Allerdings wiesen 98,9 % der Teilnehmer in der Teriflunomid-Gruppe und 97,4 % in der Placebo-Gruppe einen schubförmig-remittierenden Verlauf auf.	
Dossier Modul 4A, Sei- ten 87, 284, Ta-	Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 3,25 Jahre (T14) bzw. 3,17 Jahre (Placebo). Im Mittel hatten die Patienten des T14-Armes $1,4 \pm 0,7$ Schübe im vorangegangenen Jahr erlitten, Patienten des Placeboarmes $1,4 \pm 0,0$ . Für die vorangegangenen zwei Jahre lauten die entsprechenden Zahlen $2,1 \pm 1,2$ (T14) sowie	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bellen 4-18, -141</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 284, Tabelle 4-141</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Seiten 38-41</p>	<p>2,1±1,1 (Placebo).</p> <p><u>PRISMS-Studie</u></p> <p>Die PRISMS-Studie ist eine dreiarmlige Studie, in der doppelblind und randomisiert Interferon beta-1a 22 µg bzw. 44 µg jeweils dreimal pro Woche s.c. mit einer Placeboinjektion verglichen wurde. Die Beobachtungsdauer betrug hier zwei Jahre (19).</p> <p>Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gesicherter MS (Poser-Kriterien) (20). Anders als in den vorgenannten Studien handelte es sich zu 100 % um Patienten mit schubförmig-remittierender MS.</p> <p>Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 6,4 Jahre (Interferon beta-1a 44 µg/Woche) bzw. 4,3 Jahre (Placebo). Die mittlere Anzahl der Schübe in den vorangegangenen zwei Jahren betrug 3,0±1,1 (Interferon beta-1a) bzw. 3,0±1,3 (Placebo) (19).</p> <p><b>Kritikpunkte</b></p> <p>Das IQWiG hält den durchgeführten indirekten Vergleich nicht für geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid zu stützen.</p> <p>Begründet wird dies damit, dass der Einschluss nur einer einzigen Studie, welche die subkutane Applikation von Interferon beta-1a mit Placebo vergleicht, nicht ausreichend ist. Es hätten auch Stu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dien zur intramuskulären Applikationsform von Interferon beta-1a einbezogen werden müssen.</p> <p>Ferner sind die eingeschlossenen Studien strukturell nicht vergleichbar. Neben der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den angeführten Studien sind insbesondere die eingeschlossenen Patienten nicht vergleichbar. Dies ist zum einen durch die unterschiedlichen Diagnosekriterien begründet. Zum anderen unterscheiden sich die eingeschlossenen Patienten, zum Teil erheblich, hinsichtlich der medianen Dauer seit erster Diagnose und der Anzahl der Schübe in den vorangegangenen ein bzw. zwei Jahren.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich sowohl der Einschätzung als auch der Argumentation des IQWiG an.</p>	
	<p><b>Schaden</b></p> <p>Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, ergab sich keine signifikante Überlegenheit.</p> <p>Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen zum Teil signifikant: So traten bei signifikant mehr Patienten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome unter Interferon beta-1a auf. Demgegenüber wiesen signifikant mehr Patienten unter Teri-</p>	<p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>flunomid Haarausfall, Diarrhoe sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Bei zumeist milder bis moderater Ausprägung der genannten Reaktionen lässt sich insgesamt kein Zusatznutzen für Teriflunomid belegen.</p>	
	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Hinsichtlich der Wirksamkeit konnte in der TENERE-Studie keine signifikante Überlegenheit für Teriflunomid gezeigt werden. Die Studie testete die Hypothese, dass Teriflunomid hinsichtlich der Wirksamkeit gemessen an „time to failure“ gegenüber Interferon beta-1a überlegen sei. Es ergab sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Teriflunomid und Interferon beta-1a. Der pU hatte kein gestuftes Testvorgehen geplant und daher wurde eine statistische Auswertung nicht vorgenommen, die untersucht hätte, ob Teriflunomid gegenüber Interferon beta-1a nicht unterlegen wäre (non-inferiority). Daher kann die TENERE-Studie nicht belegen, dass Teriflunomid eine gleichwertige Wirksamkeit mit Interferon beta-1a besitzt. Unter dem Aspekt des <b>Nutzens</b> besteht kein Zusatznutzen für Teriflunomid. Eine Nicht-Unterlegenheit ist nicht belegt.</p> <p>Im Hinblick auf die Art der unerwünschten Ereignisse unterscheiden sich Teriflunomid und Interferon beta-1a. Es ergab sich je-</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN β-1a konnte nicht nachgewiesen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>doch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse insgesamt ebenso wenig wie für schwerwiegende Ereignisse sowie für unerwünschte Ereignissen die zum Behandlungsabbruch führten. Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse ergaben sich signifikante Unterschiede bei einzelnen Reaktionen, die jedoch insgesamt keinen Vorteil für Teriflunomid begründen, da die Art der unerwünschten Ereignisse nicht schwerwiegend war.</p> <p>Daher ergibt sich kein Unterschied im <b>Schadenspotenzial</b>.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich bei Fehlen einer überlegenen Wirksamkeit und keinem Unterschied im Schadenspotenzial insgesamt kein Zusatznutzen für Teriflunomid.</p>	<p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2e-Leitlinie: DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF-Registernr.: 030/050. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: 09. August 2012.
2. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18.
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13: 700-722.
4. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Avonex<sup>®</sup> 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen". Stand: Juli 2012.
5. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Rebif<sup>®</sup> 44 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Februar 2013.
6. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Betaferon<sup>®</sup> 250 Mikrogramm/ml". Stand: Mai 2012.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Extavia<sup>®</sup> 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Mai 2013.
8. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Copaxone<sup>®</sup> 20 mg/ml: Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: April 2013.
9. Genzyme GmbH: Fachinformation "Lemtrada<sup>®</sup> 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2013.
10. Genzyme GmbH: Fachinformation "Aubagio<sup>®</sup> 14 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-846.
12. EMA: Aubagio<sup>®</sup> - Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002514/WC500148684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf). EMA/529295/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. 27. Juni 2013.
13. Vermersch P, Czlorkowska A, Grimaldi LM et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler 2013.
14. EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. Stand: 20. September 2012.
15. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
16. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L et al.: Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis 1994; 18 Suppl 1: S79-S83.

17. Giovannoni G: Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 2-3.
18. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al.: Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 12.
19. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
20. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.

### 5.3 Stellungnahme Dr. Michael Lang

Datum	16.Januar.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid / Aubagio - Dossierbewertung des IQWiG vom 20.12.2013
Stellungnahme von	Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Drs. Lang, Schreiber, Krauss, Kornhuber, Kriebel, Kriek- Wiedenbauer, Cepek Pfauengasse 8 89075 Ulm  Unsere Praxis ist ein MS Zentrum, in dem pro Quartal ca 650 Patienten und pro Jahr 800 Patienten versorgt werden.

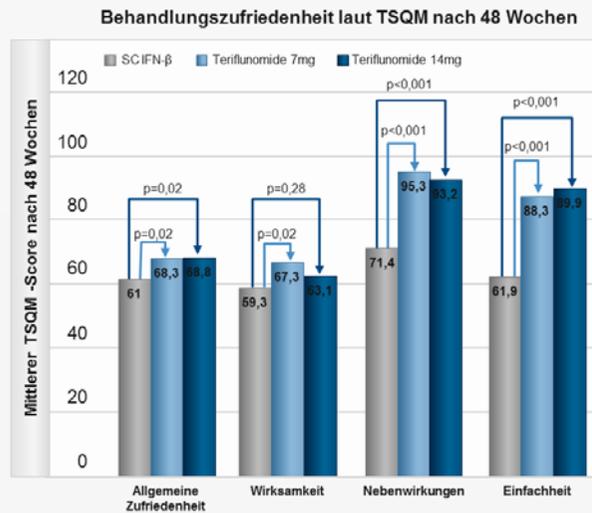
Stellungnehmer: Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschiedene Aspekte sind in der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend gewürdigt worden und sollten überdacht werden, um der Versorgungsrealität von Patienten mit MS gerecht zu werden.</p> <p>Mit der Nichtberücksichtigung des Endpunktes „Patientenzufriedenheit“ (vgl. Tenere Studie: Eine multizentrische, randomisierte, auswerterverblindete Phase-III-Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid und IFN<math>\beta</math>-1a (Rebif<sup>®</sup>) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose - ACTRIMS 2012, Multiple Sclerosis Journal 2012;<b>18</b>:(S3)S5-S23,p9) wird aus formalen Gründen ein wichtiger Endpunkt ausgeschlossen, der aus mehreren Gründen patientenrelevant ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Patientenzufriedenheit ist in der täglichen Praxis ein nicht zu unterschätzender, um nicht zu schreiben, ein entscheidender Parameter für die Adhärenz von Patienten zu ihrer Medikation.</li><li>• Für die Akzeptanz eines Medikaments sind neben der Anwenderfreundlichkeit auch die durch ein Medikament induzierten Nebenwirkungen entscheidend. Für Teriflunomid gibt es hier ein sehr positives Verhältnis.</li></ul>	<p>Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug für TFN 3,6 %, für IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ betrug für TFN 6,4 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 8,9 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft bzw. aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) nicht als relevante Ereignisse gewertet wurden.</p> <p>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 <math>\beta</math>-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.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle (TFN 0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 21,8 %) und grippeähnliche Symptome (TFN 2,7 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 53,3 %) traten bei der Behandlung mit IFN <math>\beta</math>-1a häufiger auf als bei TFN. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Die Mehrheit dieser Ereignisse war</p>

Allgemeine Anmerkung

**Signifikant höhere Therapiezufriedenheit der Patienten mit Teriflunomid im Vergleich zu IFNβ-1a sc.**

- Diese begründete sich insbesondere durch signifikant bessere Einstufungen in den Subskalen „Nebenwirkungen“ bzw. „Einfachheit der Therapie“



TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; Vermersch et al. ENS 2012

Tenere Studie: Eine multizentrische, randomisierte, auswerterverblindete Phase-III-Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid und IFNβ-1a (Rebif®) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose - ACTRIMS 2012, Multiple Sclerosis Journal 2012;18:(S3)S5-S23,p9

- Für MS- Patienten, die Interferon –beta anwenden, konnte gezeigt werden, daß es bei einer Unterschreitung der Adhärenz von 80% (gemessen über die „Medical Possession Rate“) zu einer signifikanten Erhöhung der Schubrate gegenüber denen kommt, die zu über 85% adhären sind (1).

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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.

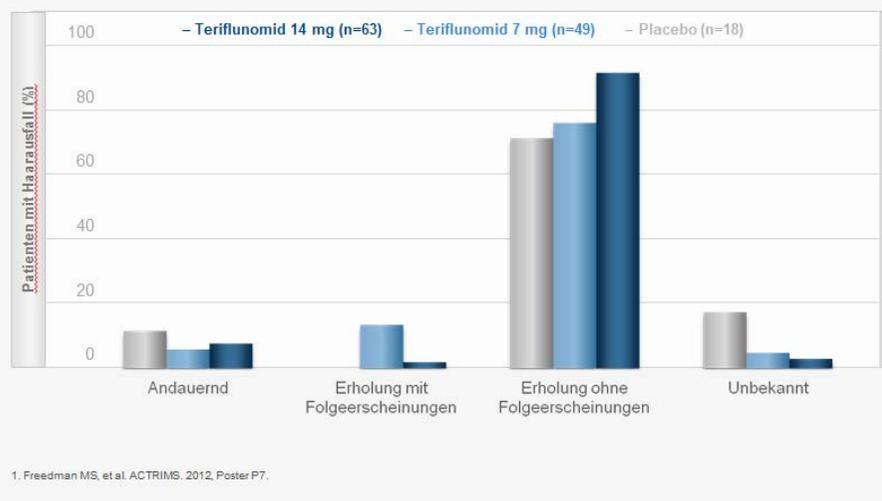
Stellungnehmer: Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Damit wird eine niedrige Patientenzufriedenheit, die im täglichen Leben zu einer niedrigeren Adhärenz führen wird, auch eine verminderte Effektivität der MS-Medikation nach sich ziehen.</li></ul> <p>Die Gegenüberstellung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Teriflunomid im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a in Tabelle 14 und deren Aufrechnung erscheint aus klinischer Sicht so nicht stichhaltig:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alopezie (besser vorübergehende Haarausdünnung durch einen beschleunigten Haarfollikelzyklus) und Diarrhoe unter Teriflunomid treten vorwiegend in den ersten 6 Monaten der Behandlung auf und lassen dann nach. Nur selten führen sie zu Therapieabbrüchen.</li></ul> <p>Problem Haare:</p>	

Stellungnehmer: Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)



- Grippeähnliche Symptome persistieren (3) bei einer großen Anzahl von Patienten über 12 und auch 24 Monate (und darüber hinaus) und stellen für betroffene Patienten eine große Belastung dar. Bei betroffenen Patienten führt das zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität und häufig auch zu Fehlzeiten am Arbeitsplatz. Schließlich stellen diese Nebenwirkungen auch einen der häufigsten Gründe für den Abbruch einer Therapie mit Interferonen dar (2). Ähnliches gilt für das UE „Reaktionen an der Einstichstelle“ auch dieses ist häufig auch langanhaltend (3) und stellt, wie auch in der Dossierbewertung richtigerweise be-

Stellungnehmer: Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>merkt, einen beträchtlichen Schaden dar.</p> <p>In der Summe besteht hier ein klarer Vorteil für Teriflunomid; die Aufrechnung des IQWIG lässt die Patientenrelevanz der einzelnen Nebenwirkungen unberücksichtigt; die einzelnen Nebenwirkungen sind nicht patientenrelevant gewichtet.</p> <p>Noch einmal verweisen möchte ich auf den Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ (s.o.) wider, erfasst durch den TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; Vermersch <i>et al.</i> ENS 2012) in der Subskala „Verträglichkeit“: Hier besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Teriflunomid und IFN <math>\beta</math>-1a zugunsten von Teriflunomid.</p> <p>Die orale Darreichungsform von Teriflunomid wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dabei bietet die Darreichungsform gegenüber der Vergleichstherapie IFN <math>\beta</math>-1a deutliche Vorteile: Der Patient muss keine Selbstinjektion durchführen, es ist kein besonderer Lagerungsaufwand (Kühlung) zu beachten, Reisen sind leichter möglich und es besteht auch kein Schulungsaufwand wie für injizierbare Therapien.</p> <p>In der Summe spiegelt sich das auch im nicht berücksichtigten Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ wieder, erfasst durch den TSQM in der Subskala „Anwenderfreundlichkeit“ wider: Hier besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Teriflunomid und IFN <math>\beta</math>-1a zugunsten von Teriflunomid.</p> <p>Die Zulassung von Teriflunomid war von einem starkes Interesse an dieser oralen Therapie begleitet und die ersten Erfahrungen in der routinemäßigen Anwendung des Medikaments in unserer Praxis zeigen</p>	

*Stellungnehmer:* Dr. Michael Lang; Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine hohe Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie. Die Erfahrungen aus den zulassungsrelevanten Studien zu Teriflunomid, an denen wir auch selbst beteiligt waren, können wir auch in der Anwendung in der Praxis bestätigen.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

### Literatur:

1. Steinberg et al, Clin Drug Investig 2010; 30 (2): 89-100
2. Christian Bischoff • H. Schreiber • A. Bergmann, J Neurol, DOI 10.1007/s00415-012-6499-1
3. Giovannoni G, Southam E and Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. Mult Scler published online 16 January 2012, DOI: 10.1177/1352458511433302

Ulm, 16.01.2014

Dr. M. Lang

#### 5.4 Stellungnahme Professor Dr. Heinz Wiendl

Datum	20.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid / Aubagio
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In meiner Eigenschaft als Direktor der Klinik für Allgemeine Neurologie kenne ich Teriflunomid seit dem Jahr 2007. Ich habe in verschiedener Funktion an den Studien zur Entwicklung der Substanz (Phase II, Phase III TEMSO, TENERE) teilgenommen.</p> <p>Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, einer Substanz, welche bereits seit 1998 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) eingesetzt wird. Als Hauptwirkmechanismus einer Therapie mit Teriflunomid gilt die nichtkompetitive und reversible Blockade eines für die Neu-Synthese von Pyrimidin wichtigen mitochondrialen Enzyms. Dadurch wird die DNA-Synthese insbesondere von proliferierenden Immunzellen (B- und T-Zellen, Granulozyten, Makrophagen) gestört und darüber ein proliferationshemmender Effekt vermittelt. Damit wirkt Teriflunomid entzündungshemmend, beeinträchtigt aber nicht die Immunabwehr in kritischer Weise, so dass man mit einer gewissen Berechtigung von einem selektiven immunsuppressiven Wirkmechanismus sprechen kann.</p> <p>Teriflunomid ist seit Oktober 2013 für die Therapie von Patienten mit schubförmig remittierender MS erhältlich und erweitert damit das Spektrum der für die schubförmige MS verfügbaren Medikamente in der Basistherapie um das erste oral einzusetzende Medikament.</p> <p>Die Zulassung gründet sich auf drei Studien: TEMSO und TOWER (beide placebokontrolliert) und TENERE (aktivkontrolliert; Komparator: subkutanes Interferon beta-1a, Rebif®).</p>	<p>Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von TFN gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p> <p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a konnte nicht nachgewiesen werden .</p> <p>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 <math>\beta</math>-1a fest.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die klinischen Studien konnten zeigen, dass oral appliziertes Teriflunomid insgesamt gut vertragen wird und effektiv auf die Krankheitsaktivität sowie (bei der 14 mg Dosis) auf die Behinderungsprogression der schubförmigen MS wirkt. Auch die Anzahl der Läsionen im MRT wurden in relevantem Umfang verringert.</p> <p>Der Datensatz zur Therapiesicherheit wird durch die Langzeiterfahrung mit Leflunomid zur Behandlung der RA untermauert. Zudem liegen zum Zulassungszeitpunkt bereits Behandlungserfahrungen aus der Phase-II-Studie über 8 Jahre kontinuierlicher Einnahme vor. Letzteres ist ein wichtiger Aspekt, da die MS als chronische Erkrankung in der Regel einer jahre- bis lebenslangen Behandlung bedarf und insbesondere die Effekte auf die Immunkompetenz von hoher Relevanz für die Beurteilung einer Substanz sind.</p> <p>Bei allen methodischen Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit zwischen Studien mit anderen Medikamenten darf aber festgestellt werden, dass die mit Teriflunomid durchgeführten Zulassungsstudien die Wirksamkeit in einer für Kliniker relevanten Patientenpopulation mit klinisch aktiver MS nachgewiesen haben, deren Effektausmass dem anderer Basistherapien entspricht. Die positive Wirkung auf die Verzögerung der Behinderungsprogression über 3 Monate in 2 klinischen Studien ist so für Basistherapien bisher nicht gezeigt worden und ist in besonderer Weise Patienten relevant (TEMPO, TOWER Studie).</p> <p>Daher ist aus meiner Sicht schwer nachvollziehbar, dass diese Daten, die den Nutzen von Teriflunomid aus klinischer Sicht glaubhaft belegen, in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden. Das Heranziehen der TENERE Studie allein kann nur ein unvollständiges Bild des klinischen Nutzens von Teriflunomid erlauben.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Rationale zur Auswahl der in der Nutzenbewertung untersuchten Nebenwirkungen ist nicht nachvollziehbar, zumal das IQWiG die Auswahl nicht begründet.</p> <p>Die aus der Auswahl resultierende Bewertung und Aufrechnung der positiven und negativen Unterschiede in den Nebenwirkungen ist weder bei methodischer noch klinischer Betrachtung gerechtfertigt.</p> <p>Unter Teriflunomid kann es bei einem Teil der Patienten zu einer meist vorübergehend verminderten Haardichte bzw. zu Haarausfall kommen. Auf diese Nebenwirkung sollten die Patienten hingewiesen werden.</p> <p>Die Frequenz einer verminderten Haardichte betrug in der TEMSO Studie 13,4 % unter 14 mg Teriflunomid (gegenüber 3,3 % unter Placebo), in der TOWER Studie 14,0 % unter 14 mg Teriflunomid (gegenüber 4,7 % unter Placebo). Die Haarausdünnung ist in der Regel trotz weiterer Einnahme reversibel und ein Phänomen der ersten Therapiemonate (Verkürzung der Telogenphase des Haarzyklus).</p> <p>Die klinischen Studien haben sehr gut zeigen können, dass die bei einigen Patienten auftretende Haarverdünnung nur in seltenen Einzelfällen zum Abbruch führen.</p> <p>Grippeähnliche Symptome hingegen sind ein häufiger Grund für Therapieabbrüche oder -unterbrechungen im klinischen Alltag und stellen damit einen wichtigen patientenrelevanten Faktor dar, der die Adhärenz und damit die Nachhaltigkeit des Therapieerfolges beeinträchtigen kann.</p> <p>Konsequenterweise wurde deshalb ja in einer anderen Nutzenbewertung dem ebenfalls oral verfügbaren, aber zum Einsatz in der Eskalati-</p>	<p>Zur Beurteilung der Nebenwirkungen:</p> <p>Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug für TFN 3,6 %, für IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ betrug für TFN 6,4 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 8,9 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft bzw. aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) nicht als relevante Ereignisse gewertet wurden.</p> <p>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 <math>\beta</math>-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.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle (TFN 0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 21,8 %) und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>on bestimmten Fingolimod gerade aufgrund der Vermeidung grippeähnlicher Symptome ein Zusatznutzen zuerkannt.</p> <p>Die Patientenrelevanz dieser Nebenwirkungen wurde mit dem Instrument zur Erfassung der Patientenzufriedenheit (TSQM) gemessen. Dieses Instrument wurde allerdings vom IQWiG ohne ausreichende Begründung nicht berücksichtigt. Die systematische Erfassung der Bewertung von Nachteilen einer Therapie durch Instrumente wie den TSQM ist grundsätzlich zu begrüßen, da diese Ergebnisse im Hinblick auf die Einschätzung der Therapieadhärenz von besonderer Bedeutung sind.</p> <p>Zusammenfassend ist die Substanz von gleicher Größenordnung der Wirksamkeit im Vergleich zu den Interferonpräparaten, zeigt konsistente Reduktion der Schubraten sowie der Behinderungsprogression in der 14 mg Dosis in den Phase III Studien. Allerdings unterscheidet sich die Substanz in der Vermeidung von grippeähnlichen Nebenwirkungen und durch die Vermeidung von Injektionsreaktionen (orale Applikationsform, 1x täglich). Aus meiner Sicht ist dies als ein Vorteil bzw. geringer Zusatznutzen zu werten, der durch die vorhandenen Nebenwirkungen der Substanz (im Wesentlichen reversibler Haarausfall, Diarrhoe, beide seltener auftretend als die grippeähnlichen Nebenwirkungen) nicht eliminiert wird.</p>	<p>grippeähnliche Symptome (TFN 2,7 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 53,3 %) traten bei der Behandlung mit IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Der Endpunkt Kopfschmerzen (Gruppenbezeichnung der hohen Ebene nach MEDRA) wurde im Dossier angeführt, wird für die Nutzenbewertung aufgrund der Überschneidung mit dem Symp-tomkomplex grippeähnliche Symptome jedoch nicht berücksichtigt.</p> <p>Übelkeit / Erbrechen (TFN 13,6 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 5,0%), Alopezie (TFN 20,0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt im Sinn der AM-NutzenV:</p> <p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme Professor Dr. Mathias Mäurer

Datum	20.01.2013
Stellungnahme zu	Teriflunomid (A13 – 38)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Mathias Mäurer</i> Chefarzt der Neurologischen Klinik Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Analyse des IQWiG ist sorgfältig und bezüglich der Auswahl der adäquaten Vergleichstherapie und der Bewertung der Wirksamkeit unter Heranziehung der TENERE Studie nachvollziehbar.</p> <p>Ich frage mich allerdings, ob es sinnvoll ist, dass die Bewertung der Nebenwirkung ebenfalls nur auf einer Vergleichsstudie (TENERE) mit einer Teilnehmerzahl von ca. 320 Patienten (in 3 Studienarmen) gründet, oder ob hier nicht doch ein indirekter Vergleich (z.B. auf Basis der Zulassungsstudien) angebracht wäre.</p> <p>Rein praktisch gesehen ist bei der Anwendung von Interferonen der affektive Befund von MS Patienten von großer Bedeutung. Die Prävalenz einer Depression bei jungen MS Patienten zwischen 18 – 45 Jahren liegt bei ca. 25%. Diese depressive Stimmungslage bei ca. einem Viertel der betroffenen MS Patienten mit Suizidgedanken einher, die MS Patienten signifikant gefährden können (1).</p> <p>Psychiatrische Nebenwirkungen – insbesondere das Auftreten von Depressionen – bei Gabe von Interferon-alpha sind in der Literatur ohne jeden Zweifel belegt. Daher lag von jeher ein Augenmerk auf dem Auftreten bzw. der Verstärkung von Depressionen bei Gabe von Interferon-beta 1a und b zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Goeb und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2006 über 16 Studien in denen über das Auftreten von Depressionen und Suiziden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet wurde. Psychiatrische Nebenwirkungen treten demnach vor allem in der frühen Behandlungsphase auf und können bis zu 12% der behandelten Patienten betreffen. Die Autoren räumen ein, dass bei Interferon-beta der Zusammenhang mit Depression nicht in gleicher Weise wie beim Interferon-alpha etabliert ist, dass</p>	<p>Position G-BA s. im Folgenden zur Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aber rein theoretisch von gleichen Auftretenswahrscheinlichkeiten wie bei Interferon alpha auszugehen ist (2).</p> <p>Daher erscheint es in jedem Fall ratsam bei der nicht allzu kleinen Gruppe von MS Patienten mit affektiven Störungen bei der Gabe von Interferonen vorsichtig zu sein.</p> <p>Angesichts der praktischen Relevanz dieses Themas hätte ich mir eine Berücksichtigung dieser Nebenwirkung bei der Nutzenbewertung von Teriflunomid gewünscht. In der Praxis wäre nämlich ein Präparat wie Teriflunomid, das nicht im Verdacht steht Depressionen auszulösen oder zu verstärken tatsächlich „nützlich“.</p> <p>Bei der angewendeten Methodik (ausschließliche Bewertung von TENERE) bleibt die Nutzenbewertung im Hinblick auf die Nebenwirkung ausgesprochen begrenzt. Bei einer globaleren Betrachtung wäre zudem sicher auch aufgefallen, dass auch eine Interferongabe häufig mit einem Telogen-Effluvium (Alopezie) assoziiert ist – eine Nebenwirkung, die im weiteren ja als kennzeichnend für Teriflunomid herausgestellt wird.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: zu Abschnitt 2.4.3 und 2.5.1 (Nebenwirkungen)</p> <p>Was die Nutzenbewertung im Hinblick auf die Nebenwirkungen von Teriflunomid gegenüber der Vergleichstherapie Interferon-beta 1a (Rebif 3 x 44µg) angeht, so kann ich zwar die Methodik des IQWiG nachvollziehen, ich würde allerdings – insbesondere mit Blick auf die praktische Anwendung – nicht die gleichen Schlüsse wie das Institut ziehen.</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass „Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome bei der Behandlung mit IFNβ-1a häufiger auftreten als mit Teriflunomid“. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. „Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials beider Endpunkte ergibt sich für Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid.“</p> <p>Bezüglich der Nebenwirkungen von Teriflunomid stellt das IQWiG fest, dass „Alopezie und Diarrhö traten bei der Behandlung mit Teriflunomid häufiger auftraten als mit IFN β-1a.“ Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. „Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials beider Endpunkte, ergibt sich für Alopezie und Diarrhö jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Teriflunomid.“</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen gleichen sich somit die positiven und negative Effekte aus, wodurch sich insgesamt kein Hinweis für einen Zusatznutzen von Teriflunomid ergibt. Dieses Vorgehen ist methodisch nachvollziehbar, aber aus praktischer Sicht nicht sinnvoll, da hier Nebenwirkungen völlig unterschiedlicher Wertigkeit miteinander verglichen werden. Darauf beruht aus meiner Sicht eine unzulässige Verzerrung der Nutzenbewertung.</p> <p>Bei der multiplen Sklerose wenden wir die Interferontherapie seit ca. 20 Jahren an und dürfen feststellen, dass die Sicherheit der Präparate erfreulich hoch ist, dass aber viele Patienten Probleme mit der Verträglichkeit der Präparate haben. Verantwortlich hierfür sind in erster Linie die grippeähnlichen Nebenwirkungen der Substanz und die Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen innerhalb der Zulassungsstudie von Rebif 3 x 44 µg war sehr hoch und lag auch nach 3 Monaten noch bei 24%, bzw. wenn man isoliert die NW Kopfschmerz betrachtet bei über 40% (3).</p> <p>In offenen Beobachtungen zu Interferon beta 1a werden eine Vielzahl von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen noch nach 4 Monaten Therapiebeginn angegeben, über Grippeähnliche Nebenwirkung beklagen sich auch 4 Monate nach Therapiebeginn über 50% der Patienten (4). Da Rebif 44 µg 3x/Woche injiziert wird können diese NW mit dem Alltag von MS Patienten interferieren und provozieren Therapieabbrüche.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Übelkeit / Erbrechen (TFN 13,6 % vs. IFN β-1a 5,0%), Alope-</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Injektionsreaktionen an der Haut können bei vielen Menschen durch verbesserte Injektionstechnik und Pflege der Haut minimiert werden. Man darf allerdings nicht vergessen, dass die erfolgreiche Therapie der MS eine längerfristige Anwendung von Jahren bzw. Jahrzehnten vorsieht, so dass auch bei bester Kooperation des Patienten in der Regel nach 5 – 10 Jahren eine Situation eintritt, in der nicht mehr schmerzlos injiziert werden kann. Diese Patienten benötigen eine orale Therapiealternative mit ähnlich günstigem Sicherheitsprofil.</p> <p>Wir wissen heute, dass eine erfolgreiche Therapie der MS (Erhaltung der Funktionsfähigkeit im Alltag, der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit) eine frühe und konsequente Immuntherapie erfordert. Die Herausforderung besteht daher die Adhärenz eines Patienten über lange Zeiträume aufrecht zu erhalten (5). Bei den Interferonen wird die Therapieinterferenz zumindest bei längerer Betrachtung insbesondere durch die grippeähnlichen Nebenwirkungen und die Injektionsreaktionen gestört. Daher haben diese Nebenwirkungen in der Praxis eine erhebliche Relevanz und stellen eine Herausforderung für die Langzeittherapie dar.</p> <p>Im Vergleich hierzu ist die Wertigkeit von Diarrhoen und der „Alopezie“ – also den beträchtlichen Nebenwirkungen von Teriflunomid – von untergeordneter Bedeutung für eine MS Langzeittherapie. Bei den „Diarrhoen“, die lt. Zulassungstudien von ca. 17% der Patienten unter Therapie mit Teriflunomid angegeben werden, handelt es sich</p>	<p>zie (TFN 20,0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN <math>\beta</math>-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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genaugenommen um eine etwas weichere Stuhlkonsistenz ohne Erhöhung der Stuhlfrequenz. Dies wird von Patienten zwar wahrgenommen und berichtet, stellt aber keine Störung des Alltags dar.</p> <p>Bei der „Alopezie“ handelt es sich korrekterweise um ein sog. Telogen-Effluvium, eine unspezifische Reaktion des Haarzyklus auf eine exogene Störung. Neben einer Vielzahl von Medikamenten kann ein Telogen-Effluvium auch durch Infektionen, eine Ernährungsumstellung/Diät oder durch eine Schwangerschaft, bzw. sonstige hormonelle Umstellung hervorgerufen werden (6). In der Regel ist der telogene Haarausfall reversibel - spätestens nach 6 Monaten stellt sich bei den meisten Menschen wieder eine Desynchronisation des Haarzyklus ein. Darüber hinaus – das belegen auch die Zulassungsstudien von Teriflunomid – ist das Ausmaß des beobachteten Haarverlustes bei der Mehrzahl der Betroffenen mild und kosmetisch irrelevant.</p> <p>Ich möchte die Sorgen v.a. von Frauen im Hinblick auf kosmetisch relevante Medikamenten-Nebenwirkungen nicht herunterspielen. Allerdings sollte aus meiner Sicht eine solche transiente und aus medizinischer Sicht „unproblematische“ Nebenwirkung nicht in den Vordergrund gestellt werden wenn die Therapie einer potentiell schwerwiegenden Erkrankung des Gehirns bewertet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus praktischer Sicht es nicht sinnvoll, dass die Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Vergleichstherapien ohne Bewertung, rein quantitativ gegeneinander aufgewogen werden. Ich würde hier die Einführung einer Bewertung nach Relevanz einfordern, z.B. über die Einführung eines Zielgewichtungsfaktors.</p>	
	<p>Anmerkung: 2.4.3 (gesundheitbezogene Lebensqualität)</p> <p>Ich persönlich halte die Therapiezufriedenheit – insbesondere mit Blick auf die Therapieadhärenz – für ein wesentliches Ergebnis von Therapiestudien. Ich denke, dass eine solcher Patienten-bezogener Endpunkt für die Bewertung einer neuen Therapie von Bedeutung ist und daher auch in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte. Der TSQM ist valide und gilt auch als guter Vorhersagewert für die zukünftige Therapieadhärenz (7). Eine komplette Ausblendung dieser Ergebnisse innerhalb der Nutzenbewertung von Teriflunomid ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der TSQM Daten bei der Bewertung der Vergleichstherapien</p>	<p>Zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt im Sinne der AM-NutzenV:</p> <p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

## Literaturverzeichnis

- (1) Ziemsen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009; 277: S37 – S41.
- (2) Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *Eur. Psychiatry* 2006; 21: 186 – 193.
- (3) PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of Interferon-beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498 – 1504.
- (4) Mohr DC, Likosky W, Boudewyn A, Marietta P, Dwyer P, van der Wende J, Godkin DE. Side effect profile and adherence to in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 487 – 489.
- (5) Girouard N, Soucy N, Patient C. Patient consideration in the management of multiple sclerosis: development and clinical utility of oral agents. *Patients Preference and Adherence* 2011; 5: 101 – 108.
- (6) Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: 1st triggers and management. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 361 – 367.
- (7) Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 12

## 5.6 Stellungnahme der Teva GmbH

Datum	<< 22.01.2014>>
Stellungnahme zu	<< Teriflunomid/Aubagio>>
Stellungnahme von	<< <i>Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm</i> >>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b> In der Dossierbewertung durch das IQWiG wird unter Punkt 2.7.2.3.2 (Studienpool) erläutert, warum die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche dem IQWiG nicht verwertbar erscheinen. Neben der Tatsache, dass der Studienpool aufgrund der Beschränkung auf Rebif 44µg unvollständig sei, bemängelt das IQWiG hier die inhaltlichen Unterschiede der Studien. In diesem Zusammenhang wird angeführt, dass die mehr als 10 Jahre alten Studien u.a. durch die inzwischen revidierten MS-Diagnose Kriterien (Poser/McDonald, siehe: 1. Polmann) Unterschiede in der Krankheits schwere der Patienten wahrscheinlich erscheinen lassen (S. 39). Dies zeige sich in der Anzahl der Schübe vor Therapiebeginn (3 Schübe contra 2 Schübe in zwei Jahren). Ebenso sei die Dauer der Erkrankung, der Anteil der mit immunmodulatorischer Therapie vorbehandelter Patienten und die Behandlungsdauer nicht deckungsgleich zu den neueren Studien des zu bewertenden Produkts Teriflunomid. Des Weiteren wurde ein indirekter Vergleich abgelehnt, da sich die Formulierung der Rebif-Präparate zwischen der PRISMS und der aktuellen Vergleichsstudie verändert hat (S. 40) (siehe: 2. Giovannoni)</p> <p>Wir können die Gründe für die Ablehnung des indirekten Vergleiches nicht vollständig nachvollziehen. Da vom GBA ein indirekter Vergleich ausschließlich mit den bewährten und nach den Leitlinien festgelegten Standardtherapien (siehe 5. DGN) verlangt wird, wer-</p>	<p>Zur Bewertung des indirekten Vergleichs:</p> <p>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 µg s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN β-1a 30 µg 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.</p>

den sich zwangsläufig immer die oben genannten Konflikte ergeben, da eine sogenannte Standardtherapie in der Regel auf Daten älterer RCTs beruht. Dies trifft insbesondere für die Behandlung der MS zu. Die meisten Zulassungsstudien der Interferone sind vor 10 Jahren und länger durchgeführt worden. Im Rahmen des medizinischen Fortschritts verändern sich kontinuierlich in der Medizin die Rahmenbedingungen wie z.B. in der MS die Diagnoseverfahren durch neue bildgebende Verfahren (MRT) und damit in ihrer Folge die Diagnosekriterien oder z.B. die Einführung neuer Therapien. Diese Änderungen (neue Diagnosekriterien, Vortherapien, etc.) werden selten durch neue Studien zu den bewährten Standardtherapien berücksichtigt. Wegen der Begründung des IQWiGs stehen dann alle neuen Therapeutika vor dem Problem einen von vornherein nicht verwertbaren indirekten Vergleich mit „veralteten“ Daten vorzunehmen zu müssen. Alternativ würden Head-to-head-Studien eine höhere Evidenz schaffen. Würde man hier für solch einen direkten Vergleich alle vom IQWiG geforderten Voraussetzungen jedoch erfüllen wollen, so müsste eine mehrarmige, mehrfach verblindete Studie mit allen  $\beta$ 1a-Interferonen, mit sämtlichen Applikationsweisen (Injektionen alle 2 Tage s.c. oder 1x pro Woche i.m.) und der neuen Therapie z.B. in oraler Form als nicht „double dummy“ sondern „triple dummy“ mit einer Studiendauer über mindestens 2 Jahre aufgesetzt werden. Die Realisierung einer derartigen Studie ist nicht vorstellbar, zumal ausreichend Patienten innerhalb eines realistischen Zeitrahmens eingeschlossen werden müssten, die bereit sind sich mehrfach s.c. und i.m. zu injizieren und zusätzlich oral eine Studienmedikation einzunehmen. Auch müsste die Auswertbarkeit einer solchen Studie angezweifelt werden, da bei solch einem komplexen Studiendesign mit paralleler Mehrfach-

	<p>Applikation die Compliance deutlich eingeschränkt wäre ( siehe: 4.Kardas et al. 2013).</p> <p>Eine weitere Folge der Ablehnung des indirekten Vergleiches ist, dass das IQWiG die vorhandene Datenlage durch ihre Argumentation massiv einschränkt und Studien ausschließt, welche wertvolle Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit liefern könnte (TEMZO/TOWER).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da der indirekte Vergleich keiner der neuen MS-Therapien aufgrund der o.g. Unterschiede möglich sein würde und eine vollständig anerkannte direkte Vergleichsstudie unrealistisch erscheint, würden wir es begrüßen, wenn der pU die Möglichkeit hat, mit Studien zu argumentieren (auch durch einen indirekten Vergleich), die den klinischen Alltag widerspiegeln.</p> <p>Darüber hinaus schlagen wir vor, dass neben den Zulassungsstudien, bei denen es sich fast ausschließlich um RCTs handelt, sollten unbedingt Metaanalysen und Studien mit sog. real-world-data bzw. pragmatischen Studien akzeptiert werden. Schließlich beruht der Therapieentscheid eines behandelnden Arztes heutzutage eher auf Daten und Erfahrungen, welche in den über 10 Jahren seit Zulassung der Standardtherapien generiert wurden, als auf den alleinigen Daten der Zulassungsstudien selbst.</p>	
--	---	--

<p><b>Anmerkung:</b> Nebenwirkungen</p> <p>In Verbindung mit einem möglichen negativen Effekt von Aubagio gegenüber Interferon beta 1a in den Morbiditätsendpunkten „Schübe“ und „Progression“ kommt das Institut zu dem Schluss, dass sich in der Abwägung dieser Effekte kein Zusatznutzen definieren lässt (Dossierbewertung 2.5)</p> <p>Der Bewertung der Nebenwirkungen kommt also eine zentrale Rolle in der Beurteilung zu, ob ein Zusatznutzen besteht oder nicht.</p> <p>In der Bewertung der besonderen Nebenwirkungen führt das IQWiG positive und negative Effekte an und bewertet diese nach Ausmaß als „beträchtlich“ (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome und Alopezie) bzw. als „gering“ (Diarrhö).</p> <p>Es ist für uns in dieser IQWiG Bewertung nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien das IQWiG eine Gewichtung und Gegenüberstellung der Nebenwirkungen insbesondere aus der subjektiven Patientensicht vornimmt. Während einerseits Neuralgien, Verspannungen, Parästhesien und Infektionen der oberen Atemwege (Fachinformation Rebif und Aubagio) nicht als besondere Nebenwirkungen aufgeführt und verglichen werden, sind die subjektiven Folgen der häufigen grippeähnlichen Symptome mit einer reversiblen Alopezie in der Endpunktkategorie und dem Ausmaß für den Patienten als gleich belastend eingestuft.</p> <p>Dies ist umso schwerer nachvollziehbar, da auch aus objektiver Sicht mit einer schwereren Beeinträchtigung der Lebensqualität der</p>	<p>Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug für TFN 3,6 %, für IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ betrug für TFN 6,4 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 8,9 %. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft bzw. aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) nicht als relevante Ereignisse gewertet wurden.</p> <p>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 <math>\beta</math>-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.</p> <p>Reaktionen an der Injektionsstelle (TFN 0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 21,8 %) und grippeähnliche Symptome (TFN 2,7 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 53,3 %) traten bei der Behandlung mit IFN <math>\beta</math>-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 geringe-</p>
---	---

<p>Patienten durch anhaltende injektionsbegleitende grippeähnliche Symptomatik und durch die resultierenden Konsequenzen, z.B. auf die Compliance, gerechnet werden kann (3.O'Rourke, Mult. Scler. 2005, 11(1): 46-50). Es ist nicht spekulativ anzunehmen, dass damit auch die Wirksamkeit einer Therapie leiden kann.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Diese unvollständige Abwägung ist letztlich ebenfalls eine Konsequenz aus der formalen Ablehnung der Einbeziehung einer breiten Datenbasis aus den Studien TEMSO, TOWER und PRISM und entspricht so nicht der klinischen Wirklichkeit, die hier außer Acht gelassen wird. Wir würden daher eine entsprechende Berücksichtigung begrüßen.</p>	<p>ren Schaden von TFN.</p> <p>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.</p> <p>Übelkeit / Erbrechen (TFN 13,6 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 5,0%), Alopezie (TFN 20,0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN <math>\beta</math>-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.</p>
---	--

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

<p><b>Anmerkung:</b> Behinderung Stellungnahme im Zusammenhang mit der EDSS-Erfassung:</p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Teriflunomid bei RRMS in der Erstlinientherapie ist maßgebend für die Beurteilung künftiger Medikamente in dieser Indikation.</p> <p>In der Dossierbewertung durch das IQWiG Stand vom 20.12.2013 wird unter dem Punkt 2.7.2.4.2 (Verzerrungspotenzial) die EDSS-Erfassung aufgrund dessen grundsätzlichen vorhandenen subjektiven Komponente als potenziell hoch verzerrt eingestuft und auch an anderen Stellen des Dossiers in seiner Aussagekraft abgewertet.</p> <p>Der EDSS gilt als Skala im Anwendungsgebiet als der Goldstandard und ist seit vielen Jahren ein etablierter Parameter, um die Behinderungsprogression als wesentlichen klinischen Parameter nicht nur in Zulassungsstudien zu erfassen, sondern er ist auch in Leitlinien und im Praxisalltag eine sehr wichtige Kenngröße (siehe z.B. 6.EMA Guidelines). In Deutschland ist der EDSS im Praxisalltag etabliert, so dass auch außerhalb klinischer Studien Ärzte große Erfahrung besitzen den EDSS anzuwenden. Hinsichtlich der vom IQWiG kritisierten Schwäche des EDSS (wie begrenzte Intra- und Interobserver-Reliabilität) zu minimieren empfiehlt die EMA, dass alle möglichen Maßnahmen getroffen werden sollten, um dieses Verzerrung-Problem zu minimieren. Hier verweist die EMA daraufhin, dass die Erfassung des EDSS zur Bestätigung der Behinderungsprogression nach mindestens 6 Monaten erfolgen sollte: „Sorgfältige und verlässliche Definitionen für anhaltende Verschlechterung sind wichtig und sollen mit zwei aufeinanderfolgenden</p>	<p>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.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit bestätigtem Schub betrug für TFN 23,4 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 44 mg s.c. 15,4%. Die Wahrscheinlichkeit eines Schubes bis zur 96. Woche betrug für TFN 29 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 19 %. Die Jährliche Schubrate lag für TFN bei 0,26/Jahr, bei IFN <math>\beta</math>-1a bei 0,22/Jahr.</p> <p>Als Behinderungsprogression wurde eine mindestens 12 Wochen anhaltende 1-Punkt-Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (in den Fällen mit Ausgangswert <math>\leq</math> 5,5) oder eine Erhöhung um mindestens 0,5 Punkte (in den Fällen mit Ausgangswert <math>&gt;</math> 5,5) gewertet.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit Behinderungsprogression unterschied sich nur geringfügig zwischen den Behandlungsgruppen, der Anteil betrug für TFN 9,0 %, für IFN <math>\beta</math>-1a 8,7 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bis zur Woche 96 lag bei 12 % für TFN und bei 10 % für IFN <math>\beta</math>-1a.</p> <p>Weiterhin stellte der pharmazeutische Unternehmer dar, dass in der</p>
---	--

	<p>den Untersuchungen in einem Abstand von mindestens 6 Monaten durch den gleichen Untersucher vorgenommen werden.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Wir schlagen daher vor, dass insbesondere der EDSS Wert nach 6 Monaten zur Bestätigung der EDSS-Progression als wesentlicher Parameter für die Nutzenbewertung verwendet wird.</p>	<p>TENERE-Studie keine Daten für einen ausreichend langen Zeitraum vorliegen.</p> <p>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.</p>
--	---	--

## Literaturverzeichnis

1. Polman, Chris H.; Reingold, Stephen C.; Edan, Gilles; Filippi, Massimo; Hartung, Hans-Peter; Kappos, Ludwig; Lublin, Fred D.; Metz, Luanne M.; McFarland, Henry F.; O'Connor, Paul W.; Sandberg-Wollheim Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria
2. Giovannoni, O Barbarash, F Casset-Semanaz, J King, L Metz, G Pardo, J Simsarian, PS Sørensen, B Stubinski and on behalf of the Rebif® New Formulation Study Group Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon  $\beta$ -1a (Rebif® New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results
3. KET O'Rourke and M Hutchinson Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns
4. Przemyslaw Kardas\*, Pawel Lewek and Michal Matyjaszczyk Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews
5. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 12.04.2012)
6. EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis
7. Fachinformation Rebif
8. Fachinformation Aubagio

## 5.7 Stellungnahme der Ratiopharm GmbH

Datum	<< 21.01.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Teriflunomid/Aubagio° >>
Stellungnahme von	<< <i>ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm</i> >>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>ratiopharm äußert sich zu der IQWiG- Bewertung von Aubagio als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Unter Punkt 3.2.4 (Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen) führt das IQWiG aus, dass durch die Berücksichtigung von Paracetamol als antipyretisch analgetisch wirksames Medikament zur Behandlung der grippeähnlichen Symptome keine Kosten für die GKV entstehen, da es sich um ein OTC-Produkt handelt.</p> <p>Dies steht nicht nur im Gegensatz zu den im Gilenya-Dossier in diesem Zusammenhang bereits akzeptierten Kosten für Paracetamol, sondern auch und gerade im Gegensatz zu den Arzneimittelrichtlinien §12 Abs. 8:</p> <p>„Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die zur Behandlung der beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines zugelassenen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ordnungsfähigen Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UAW) eingesetzt werden, sind ordnungsfähig, wenn die UAW schwerwiegend im Sinne des Absatzes 3 sind.“</p>	<p>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. Regelmäßige 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 <math>\beta</math>-1a und IFN <math>\beta</math>-1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es handelt sich in diesem Fall um schwerwiegende UAW, was vom IQWiG auch nicht beanstandet wurde, da sich der pU auf die Deutsche Leitlinie stützte. Zum anderen sieht die Fachinformation von Rebif ebenfalls unter Punkt 4.2 die Gabe von fiebersenkenden Arzneimitteln vor:</p> <p>„Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.“</p> <p>Bei der Beurteilung der Kosten zusätzlich notwendiger Leistungen hat das IQWiG im Gilenya-Dossier ebenfalls festgestellt, dass die Kosten für Paracetamol GKV-Kosten sind:</p> <p>„Gemäß Fach- und Gebrauchsinformation von Interferon-β 1a [15] wird vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen. Der pU nimmt Paracetamol beispielhaft als ein Antipyretikum an, was nachvollziehbar ist. Er gibt für jede Einnahme von Paracetamol 0,49 € an. Es bleibt jedoch unklar, wie dieser Preis zustande kommt. Da die genaue Dosis nicht genannt wird, geht das Institut von einer Tagesdosis von 3 g (DDD) aus. Aus der Lauer-Taxe wird die wirtschaftlichste Packung mit 20 Tabletten zu 500 mg mit einem Preis von 1,27 € nach Abzug von Rabatten entnommen (Stand: 15.11.11). Daraus folgt, dass eine Tagesdosis 0,38 € kostet.“</p>	

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grippeähnliche Symptome beeinträchtigen Patienten unter der Therapie mit Interferonen (β 1A oder 1b) massiv, was einerseits zum Arbeitsausfall und andererseits dazu führt, dass Patientinnen und Patienten gezielt Injektionszeiten suchen, die mit anschließenden Ruhephasen verbunden sind (z.B. Wochenende bei wöchentlicher Applikation).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir sind daher der Meinung, dass das IQWiG in diesem Punkt zur Anerkennung der zusätzlich notwendigen Kosten für Paracetamol kommen sollte und diese als GKV-Leistung anerkennt.</p>	

## **Literaturverzeichnis**

Fingolimod Nutzenbewertung vom 15.04.2011

Arzneimittelrichtlinien vom 22.01.2009

Fachinformation rebif

## **5.8    Stellungnahme Professor Dr. Paul**

# Anlage III

## Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23. Januar 2014
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Teriflunomid - 2013-10-01-D-078
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Teriflunomid ist ein Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH)-Inhibitor. Teriflunomid blockiert dadurch die *de novo* Pyrimidin-Synthese, wodurch selektiv die Proliferation von autoreaktiven T- und B-Zellen reduziert wird. Hingegen lässt Teriflunomid die Replikation und Funktion von Zellen, die mit dem vorhandenen Pyrimidin-Pool auskommen (z.B. hämatopoetische Zellen, Gedächtnis-T-Zellen), unbeeinflusst.

Zum IQWiG-Bericht Nr. 202 gebe ich folgende Stellungnahme ab:

Das IQWiG führte eine Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmässigen Vergleichstherapie mit Interferon beta-1a auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der TENERE-Studie durch.

Hierin heisst es u.a. zum Aspekt der **„Morbidity“**: *„Weder hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte noch hinsichtlich der Behinderungsprogression zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.“*

*Bei den schubbezogenen Endpunkten zeigten die Effektschätzer eher einen ungünstigen Effekt von Teriflunomid. Bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression lagen die Effektschätzer um den Nulleffekt. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle kann bei beiden Endpunkten mehr als eine Verdoppelung des Risikos zuungunsten von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden. Die Studie war aufgrund der kurzen Studiendauer nicht geeignet, um relevante Effekte hinsichtlich der Behinderungsprogression nachzuweisen. Ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN  $\beta$ -1a kann hinsichtlich der Endpunkte zur Morbidity nicht sicher ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Teriflunomid ist für diese Morbidityendpunkte nicht belegt.“*

Dies mag bei formaler Interpretation der Daten korrekt sein, man könnte aber aufgrund der Studienergebnisse exakt konträr argumentieren: „Bezüglich der Behinderungsprogression kann aufgrund der breiten Konfidenzintervalle eine Halbierung des Risikos zugunsten von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden“. Die Formulierung in Bericht Nr. 202 lässt vermuten, dass das IQWiG der Substanz Teriflunomid a priori eine Unterlegenheit bzw. einen fehlenden Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a unterstellt und entsprechend argumentiert, obwohl exakt die gegenteilige Schlussfolgerung wie oben dargelegt aus den Daten herleitbar wäre. Wenn man dann noch die Stellungnahme des CHMP der EMA berücksichtigt, die in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von MS-Experten zum dem Schluss kommt, dass *„die Tatsache, dass Aubagio oral eingenommen wird, als ein Vorteil gegenüber anderen Arzneimitteln, wie beispielsweise Interferon beta-1a, betrachtet wird“*, ist die Argumentation des IQWiG nicht mehr nachvollziehbar.

Es ist verdientvoll, dass in den beiden grossen Phase III-Studien zu Teriflunomid (TEMPO, TOWER) die Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt gewählt wurde. Hier zeigte sich in beiden Studien eine Überlegenheit der 14 mg-Dosierung von Teriflunomid gegenüber Placebo. Aufgrund neuerer Daten (s. z.B. Leray et al (1)) und andere ist die längerfristige Behinderungsprogression bzw. die Langzeitprognose möglicherweise nur zu einem geringen Teil von der Schubaktivität früh in der Erkrankung beeinflusst. Dies hat dazu geführt, dass die Reduktion der Schubfrequenz als Endpunkt in klinischen Studien zur schubförmigen MS zunehmend von anderen Endpunkten wie Behinderungsprogression oder auch der Hirnatrophie (2,3) abgelöst oder um diese ergänzt wird.

Auch die Diskussion der Daten zu Nebenwirkungen von Teriflunomid versus Interferon beta-1a in Bericht Nr. 202 ist zwar möglicherweise ebenfalls formal korrekt, gibt aber nicht ausreichend balanciert die klinische Situation bzw. die Erfahrungen und Einschätzungen von Patienten wieder. Es werden aus Arzt- und Patientensicht nicht vergleichbare Nebenwirkungen von Interferon beta-1a (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome) und Teriflunomid (Alopezie, Diarrhöe) gegeneinander „aufgerechnet“, um dann daraus die Schlussfolgerung zu ziehen, dass sich auch bezüglich der Nebenwirkungen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie Interferonbeta-1a ergibt. Der Vorteil der oralen Gabe gegenüber einer mehrfach wöchentlichen subkutanen Injektion wird völlig ausser acht gelassen. Grippeartige Nebenwirkungen und Reaktionen an der Injektionsstelle sind anders als Alopezie und Diarrhö unter Teriflunomid nach der Nebenwirkungstabelle auf S.24 des Dossiers deutlich seltener als grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle mit etwas über 20% im ähnlichen Frequenzbereich wie Alopezie und Diarrhö. Grippeartige Nebenwirkungen und Reaktionen an der Injektionsstelle beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich und in viel stärkerem Masse als etwa die Alopezie, die etwa in der TEMPO-Studie in nur etwa 1% Grund für einen Studienabbruch war. Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. im weiteren Sinne kutane Nebenwirkungen sind häufig erst nach längerer Behandlungsdauer als in der TENERE-Studie ein Problem, dessen Ausmass tendenziell mit der Dauer der Behandlung zunimmt und bei vielen Patienten zum Abbruch einer Therapie mit einem injizierbaren Interferonpräparat führt, weil die Patienten beklagen, dass die „Haut völlig ruiniert“ sei oder sie keine Hautareale mehr finden, in die sie nach mehrjähriger Interferon beta-Therapie noch injizieren könnten. Laut einer aktuellen Arbeit von Devonshire et al. (4) zur Therapieadhärenz bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die immerhin 2648 Patienten umfasste, waren 25% der Patienten nicht-adhärenz. Als Gründe für die Nicht-Adhärenz wurden an zweiter Stelle (32% der Befragten) Injektions-assoziierte Gründe und Nebenwirkungen genannt (z.B. Schmerzen bei/nach der Injektion, Reaktionen an der Haut etc.), in der Subgruppe der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten waren grippeartige Nebenwirkungen mit bis zu knapp 30% der häufigste Grund für Nicht-Adhärenz. Dies erklärt die begründete starke Nachfrage von Patienten nach einer oralen Therapie. Man muss hier auch berücksichtigen, dass es sich bei der MS um eine lebenslange Erkrankung mit der Notwendigkeit zur Applikation von Immunmodulatoren über viele Jahre handelt. Leider ist auch bei der MS wie bei vielen anderen chronischen Erkrankungen die Adhärenz aus vielen Gründen sehr schlecht. Im Falle der MS ist es natürlich nicht zuletzt vor dem Hintergrund der Behandlungskosten für Immunmodulatoren (unter Umständen bis zu mehreren 10TE im Jahr für einen Patienten!) höchst problematisch, wenn die Adhärenzraten niedrig sind. Daher sind Adhärenz-fördernde Massnahmen grundsätzlich zu begrüssen, auch die Möglichkeit, die Adhärenz durch eine orale Applikation zu verbessern.

Zusammenfassend muss man unter Berücksichtigung der Studiendaten, aber auch der Patientenperspektive und der klinischen Versorgungssituation, die das IQWiG nicht angemessen berücksichtigt hat, konstatieren, dass

- Ein Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber Interferon beta-1a in Bezug auf die Behinderungsprogression nicht sicher belegt werden kann, aber genauso wenig sicher ausgeschlossen werden kann (wenn man der Argumentation der weiten Konfidenzintervalle folgt)
- Ein Zusatznutzen in Bezug auf die Nebenwirkungen ganz unzweifelhaft besteht
- Ein Adhärenz-fördernder Zusatznutzen durch die orale Gabe und damit bessere Handhabbarkeit für den Patienten besteht
- Der nicht nachgewiesene Zusatznutzen in Bezug auf die Schubrate irrelevant ist, da diese durch die Erkenntnisse neuer Forschung in ihrer Bedeutung für die Langzeitprognose und –behinderung zunehmend in den Hintergrund getreten ist.



Berlin, den 23.01.14

Prof. Dr. med. Friedemann Paul  
 NeuroCure Clinical Research Center  
 Klinisches und Experimentelles Forschungszentrum für Multiple Sklerose  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Charitéplatz 1  
 10117 Berlin  
 Email: [friedemann.paul@charite.de](mailto:friedemann.paul@charite.de)

#### Literatur

1. [Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis.](#)  
**Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G.**  
**Brain.** 2010 Jul;133(Pt 7):1900-13.
2. [Preventing brain atrophy should be the gold standard of effective therapy in MS \(after the first year of treatment\): Yes.](#)  
**Rudick RA, Fisher E.**  
**Mult Scler.** 2013 Jul;19(8):1003-4.
3. [Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis.](#)  
**Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N.**  
**Ann Neurol.** 2013 Sep 5. doi: 10.1002/ana.24018.
4. [The Global Adherence Project \(GAP\): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.](#)  
**Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC; GAP Study Group.**  
**Eur J Neurol.** 2011 Jan;18(1):69-77.

## 5.9 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Teriflunomid / Aubagio®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Saldierung/Patientenpräferenzen</b></p> <p><b>1.1. Saldierung der Ergebnisse</b></p> <p>Der BPI hat im Rahmen der Aktualisierung des Methodenpapieres des IQWiG (Version 4.1) zum Thema Saldierung von Nutzen und Nebenwirkungsrisiken bereits ausführlich Stellung genommen.</p> <p>Die aktuelle Bewertung von Teriflunomid macht deutlich, dass die von vielen Seiten vorgebrachte Kritik am Vorgehen des IQWiG weiterhin gültig ist. In seinem Methodenpapier legt das IQWiG eine auf Punktschätzern und Konfidenzintervallen der relativen Risiken beruhende Methode vor. Diese Methode wurde im Rahmen der Diskussion zum IQWiG-Methodenpapier von vielen Experten (und auch vom BPI) hinterfragt.</p> <p>Darüber hinaus zeigt die aktuelle Bewertung, dass sich das IQWiG nicht an seine vorgegebene Methode hält und zweimal einen beträchtlichen Zusatznutzen, der einem größeren Schaden des Ausmaßes einmal beträchtlich und einmal gering gegenübersteht, zu dem Ergebnis „Zusatznutzen nicht belegt“ zusammenfasst.</p> <p>Es bleibt unklar, wie in den Verfahren zur frühen Nutzenbewertung bei der Ableitung des Zusatznutzens vorgegangen wird. Das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung von Teriflunomid ist in diesem Punkt nicht transparent und nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1.2. Patientenzufriedenheit</b></p> <p>Neben der vom BPI mehrfach vorgetragenen rechtlichen Bedenken hinsichtlich der Zulässigkeit einer Saldierung des festgestellten Zusatznutzens gegen ein mögliches Nebenwirkungsrisiko - § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV sieht vor, dass der Zusatznutzen festgestellt wird als Verbesserung (und nicht als Gesamtsaldo) der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV - stellt sich auch die Frage nach der ethisch-moralischen Legitimation des IQWiG, durch eine Saldierung der Einzelergebnisse auf Endpunktebene Wertentscheidungen zu treffen. Durch dieses Vorgehen werden die Präferenzen der betroffenen Patienten in einer bestimmten Behandlungssituation außer Acht gelassen. Diese Präferenzen können von Erkrankung zu Erkrankung je nach Schweregrad und der möglichen Nebenwirkungen stark variieren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH hat eine Studie vorgelegt (TENERE), in der mit der Patientenzufriedenheit eine Einschätzung der Ereignisse durch die betroffenen Patienten selbst stattfand.</p> <p>Der BPI hält dieses Vorgehen für einen guten Ansatz, der sehr zu begrüßen ist. Auch seitens des G-BA und insbesondere der Patientenvertreter wird ein solcher Ansatz immer wieder gefordert.</p> <p>Der Ausschluss der Patientenzufriedenheit aus der Nutzenbewertung setzt daher ein falsches Signal.</p> <p><b>2. Gleichbehandlung mit anderen Nutzenbewertungsverfahren</b></p> <p>Teriflunomid ist bereits der zweite Wirkstoff zur krankheitsmodifizieren-</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Therapie schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), der das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durchläuft.</p> <p>Über die Nutzenbewertung von Fingolimod hat der G-BA am 29.03.2012 beschlossen. Fingolimod wird zu Behandlung schwererer Verlaufsformen der RRMS eingesetzt. Dieses Anwendungsgebiet ist eine Teilmenge des Indikationsgebietes von Teriflunomid.</p> <p>Generelle Aspekte, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Patientenrelevanz von Endpunkten hängen insbesondere vom zu betrachtenden Indikationsgebiet ab.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass das Verfahren der frühen Nutzenbewertung gesetzlich vorgeschrieben ist und im Sinne einer Planungssicherheit für pharmazeutische Unternehmer, deren Wirkstoffe in Zukunft das Verfahren durchlaufen, ist eine methodische Gleichbehandlung von Verfahren bzw. Wirkstoffen innerhalb eines Indikationsgebietes unabdingbar.</p> <p>Dennoch gibt es zwischen den durch das IQWiG durchgeführten Nutzenbewertungen von Fingolimod auf der einen und Teriflunomid auf der anderen Seite Diskrepanzen, die seitens des IQWiG nicht begründet sind.</p> <p>Dies betrifft insbesondere den Umgang mit den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In beiden Verfahren wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p>Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Bei Fingolimod wählte der pU aus der Gruppe der Beta-Interferone (1a oder 1b) ein Präparat aus, nämlich intramuskulär appliziertes Interferon beta-1a (30 µg, 1x pro Woche), AVONEX®. Diesem Vorgehen stimmten</p>	<p>Zur Gleichbehandlung</p> <p>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 µg 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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG und G-BA zu.</p> <p>Bei Teriflunomid wählte der pU aus der Gruppe der Beta-Interferone (1a oder 1b) ebenfalls ein Präparat aus, nämlich subkutan appliziertes Interferon beta-1a (44 µg, 3x pro Woche), REBIF®. Dieser Auswahl folgte das IQWiG nicht.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist inkonsistent und unzulässig. Das abweichende Vorgehen wurde auch nicht begründet.</p> <p>Auch bei der Festlegung patientenrelevanter Endpunkte im Bewertungsverfahren zu Teriflunomid weicht das IQWiG von eigenen Festlegung im Bewertungsverfahren zu Fingolimod ab.</p> <p>So sind die beiden Endpunkte „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ und „Infektionen“ in der Bewertung von Fingolimod als patientenrelevant eingestuft, in der Bewertung von Teriflunomid jedoch nicht.</p> <p>Im Hinblick auf den Gleichbehandlungsgrundsatz müssen bei Wirkstoffen im gleichen Indikationsgebiet und mit gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie auch die gleichen Endpunkte als patientenrelevant eingestuft werden. Abweichungen wären in jedem Fall wissenschaftlich zu begründen.</p> <p><b>3. Einseitige Betrachtung des Konfidenzintervalls</b></p> <p>Der Nutzenbewertung von Teriflunomid legt das IQWiG lediglich die Ergebnisse einer einzigen Studie (TENERE) zugrunde.</p> <p>In dieser Studie konnten bezogen auf die Wirksamkeitsendpunkte „jähr-</p>	<p>Eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Wirksamkeit von TFN im Vergleich zu IFN β-1a konnte nicht nachgewiesen werden<sup>5</sup>.</p>

<sup>5</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf)

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liche Schubrate“ und „Zeit bis zur Behinderungsprogression“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen gezeigt werden.</p> <p>Das IQWiG folgert für diesen Sachverhalt, dass „ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber Interferon beta-1a [...] nicht sicher ausgeschlossen werden“ kann.</p> <p>Durch diese Aussage entsteht das Bild einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung, da ein ungünstiger Effekt von Teriflunomid impliziert wird, der sich aus den Daten jedoch nicht ableiten lässt.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## 5.10 Stellungnahme Dr. Becker

Datum	<< 19.Januar.2013 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Stellungnahme - Teriflunomid - 2013-10-01-D-078</i> >>
Stellungnahme von	<< <i>Dr. Veit Becker</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Veit Becker, Hamburg, Arzt für Neurologie, Inhaber einer Neurologischen Schwerpunktpraxis, Prüfarzt nach AMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es werden 2 Anmerkungen zum IQIG Bericht 213 gemacht Die angegebenen Seitenzahlen beziehen sich dabei auf das ausführliche Dossier	
Zur zweiten Anmerkung sind zusätzlich noch 2 Literaturstellen beigefügt, ich bin nicht in der Lage RIS Dateien zu erstellen, habe die Vollpublikation als PDF angehängt	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.Veit Becker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35.I etzter Ab- schnitt	<p>Anmerkung: Es wird konstatiert, daß der Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ nicht in die Nutzenbewertung eingeht. Deshalb werden die Daten der TSQM in Studie TENERE nicht berücksichtigt.. Dieses Vorgehen ist inhaltlich und methodisch mangelhaft: Der TSQM mißt nicht die Patientenzufriedenheit, sondern die Patientenzufriedenheit mit der jeweiligen Therapie. Eine höhere Therapiezufriedenheit führt zu einer verbesserten Medikamenteneinnahme und damit Wirksamkeit. In der Tenere wurde die Überlegenheit von Teriflunomid bezüglich Interferon Beta 1a im TSQM belegt. Diskrepanz zur Nichtberücksichtigung dieses klinisch relevanten Punktes hält das IQWiG die Patientenperspektive für so bedeutsam, daß eine Vertreterin der Patientenorganisation DMSG als externe Sachverständige beruft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der TSQM sollte in die Nutzenbewertung miteinbezogen werden</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Dr.Veit Becker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S29 Tabelle 14	<p>Anmerkung: Die Alopecie wird als Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet.</p> <p>Diese Bewertung ist falsch: Die Alopecie ist eine zwar häufige, aber im Ausmaß sehr gering ausgeprägte Nebenwirkung der Medikaments, die nur in geringer Zahl zu einem Abbruch der Medikation führt.</p> <p>Literaturstelle 1. Seite 1301.</p> <p>Die Alopecie ist eine Nebenwirkung der ersten 6 Monate und verschwindet im weiteren Verlauf</p> <p>Literaturstelle 2 Figure 3</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Alopecie wird als Anhaltspunkt für einen geringen Schaden mit geringem Ausmaß beurteilt</p>	<p>Übelkeit / Erbrechen (TFN 13,6 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 5,0%), Alopecie (TFN 20,0 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 1,0 %) und Diarrhö (TFN 20,9 % vs. IFN <math>\beta</math>-1a 7,9 %) traten bei der Behandlung mit TFN häufiger auf als mit IFN <math>\beta</math>-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.</p> <p>Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte.</p>

## Literaturverzeichnis

### TEMSO

- 1) O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 365:1293–1303

### Poster 633 ECTRIMS 2012

- 2) T. Leist, M. Freedman, L. Kappos, T. Olsson, A. Miller, J. Wolinsky, P. O'Connor, M. Beana-mor, J. Delhay, P. Truffinet, D. Dukovic, J.Li, G. Comi. Multiple Sclerosis Journal 2013; 19(S1): 274 (Poster 633)

## 5.11 Stellungnahme Professor Chan

Datum	22.1.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid, Aubagio
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. A. Chan, Leitender Oberarzt, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Chan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt bildet die Nutzenbewertung die einmal tägliche, orale Anwendung als einen alltagsrelevanten medizinischen Aspekt mit hohem medizinischen Bedarf nicht ab.</p> <p>-die Anzahl der MS-Erkrankten in Deutschland ist vermutlich höher als zuvor antizipiert (<a href="http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&amp;kategorie=forschung&amp;anr=4776">http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&amp;kategorie=forschung&amp;anr=4776</a>). Die Autoren der Untersuchung gehen von einer hohen Dunkelziffer aus.</p> <p>-einen wesentlichen Anteil der Patienten stellen diejenigen Patienten dar, die eine Langzeittherapie mit bisher etablierten, vorwiegend zu injizierenden Erstlinienmedikamenten ablehnen („long term naive“), daher ggf. auch keine regelmäßigen Arzttermine wahrnehmen. Die Therapieberatung dieser Patientengruppe stellte bisher im klinischen Alltag mangels nicht-injizierbarer Alternativen ein großes Problem dar. Dieses spiegelte sich bis dato auch in hohen Rekrutierungsraten in entsprechenden Phase III-Studien trotz Plazebo-Kontrolle und relativ langer Studiendauer wider. Daß für diese Patienten, die bisherige Erstlinienmedikamente abgelehnt haben, nach wie vor ein relevanter medizinischer Bedarf existiert, ist auch aus den Daten nach Markteinführung neuer oraler Substanzen in den USA zu antizipieren.</p> <p>-ein wesentliches klinisches Problem stellt eine inkomplette Adhärenz bis hin zum Therapieabbruch insbesondere bei injizierbaren Erstlinienmedikamenten dar. In einer retrospektiven Kohortenstudie betrug die durchschnittliche medical possession rate (MPR) für ein injizierbares Interferon-beta Präparat nur zwischen 72-76% über einen 3 Jahreszeitraum (Steinberg et al., Clin Drug Invest 2010;30:89-100). Eine geringe Adhärenzrate war dabei mit einer höheren Schubrate, sowie häufigeren</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Prof. Chan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notfallambulanzvisiten bzw. stationären Aufnahmen assoziiert. In einer multizentrischen Phase IV Studie an über 2.600 Patienten gaben knapp ein Drittel der Patienten Injektions-assoziierte Gründe für eine mangelnde Adhärenz an (Devonshire et al., Eur J Neurol, 2011;18:69-77).</p> <p>-in diesem Kontext spiegelt die höhere Patientenzufriedenheit und Anwenderfreundlichkeit von Teriflunomid im Vergleich zu Rebif 44 (TENERE Studie, Fragebogen zur Therapiezufriedenheit (TSQM), einen alltagsrelevanten, klinischen Nutzen wider. Prinzipiell könnte dieser Effekt im klinischen Alltag noch ausgeprägter sein, ist doch durch die Möglichkeit der Randomisierung auf Rebif 44 im Rahmen der TENERE Studie eine potentielle Selektion für Patienten plausibel, die weniger strikt eine injizierbare Therapie ablehnen (Vermersch et al., Mult Scler 2013, epub ahead of print).</p> <p>-ebenfalls spiegelt in diesem Kontext die Gegenüberstellung von Nebenwirkungen nicht den klinischen Alltag wider. Während die injektionsbezogenen Nebenwirkungen häufig zum Therapieabbruch führen (Devonshire et al., Eur J Neurol, 2011;18:69-77), war die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund der in der Nutzenbewertung aufgeführten Teriflunomid Nebenwirkungen Alopezie und Diarrhoe gering (Vermersch et al., Mult Scler 2013, epub ahead of print; O'Connor et al., New Engl J Med, 2011, 365:1293-1303). Dies ist insgesamt bei einer Langzeittherapie klinisch bedeutsam, insbesondere aufgrund der angestrebten frühen Therapieeinleitung. Somit ist in der Bewertung von Nebenwirkungen der Effekt auf die Therapietreue und –akzeptanz im klinischen Alltag hoch relevant.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Devonshire V et al., Eur J Neurol, 2011;18:69-77

O'Connor P et al., New Engl J Med, 2011, 365:1293-1303

Steinberg SC et al., Clin Drug Invest 2010;30:89-100

Vermersch P. et al., Mult Scler 2013, epub ahead of print

## 5.12 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid (Aubagio®)
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
β	beta
bzw.	beziehungsweise
f.	folgende
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
IFN	Interferon
i.m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Kap.	Kapitel
µg	Mikrogramm
Nr.	Nummer
pU	Pharmazeutischer Unternehmer des zu bewertenden Arzneimittels
S.	Seite
s.c.	subkutan
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
Z.	Zeile
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen Idec

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Z. 17-22	<p><b><u>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></b></p> <p><i>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung zu Teriflunomid fest, dass die Beschränkung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) auf ein Präparat der zur Auswahl gestellten Wirkstoffe der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie – hier Interferon (IFN) <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. 3-mal pro Woche (Rebif®) - nicht zulässig sei. Gemäß der Festlegung des G-BA sind laut IQWiG alle Darreichungsformen und damit alle IFN <math>\beta</math>-1a Präparate zu berücksichtigen.</i></p> <p><b>Stellungnahme Biogen Idec:</b></p> <p>Dieser Argumentation kann aus Sicht von Biogen Idec nicht gefolgt werden. In §6 Abs. 2a AM-NutzenV ist ausgeführt: „Sind [...] mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.“ [1] Eine notwendige Abbildung aller verfügbaren Darreichungsformen des gewählten Wirkstoffs kann nach Auffassung von Biogen Idec hieraus nicht abgeleitet werden. Vielmehr sieht Biogen Idec es als plausibel an, dass auf Studienebene</p>	<p>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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 <math>\beta</math>-1a 100 %. Aufgrund des nur sehr kleinen Anteils der nicht zulassungskonformen Studienpopulation werden die Gesamtergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Für die Methodik des indirekten Vergleichs gilt:</p> <p>Der indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von TFN aus dem direkten Vergleich zu stützen; u.a. da der Studienpool des indirekten Vergleichs aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®) bei Fehlen von Studien</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eines der in Deutschland verfügbaren Therapieregime der vom G-BA zur Auswahl gestellten Wirkstoffe für die Darstellung des Zusatznutzens betrachtet wird, zumal sich diese im Applikationsweg unterscheiden.</p> <p>Wie bereits vom pU im Dossier ausgeführt wurde (Modul 3A, S. 10 f.), sind in Deutschland zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff IFN <math>\beta</math>-1a verfügbar: Mit Avonex<sup>®</sup> werden pro Einzeldosis 30 <math>\mu</math>g IFN <math>\beta</math>-1a einmal wöchentlich <u>intramuskulär</u> verabreicht, während mit Rebif<sup>®</sup> derselbe Wirkstoff in einer Einzeldosis von 44 <math>\mu</math>g dreimal wöchentlich <u>subkutan</u> appliziert wird. Aufgrund der Verschiedenartigkeit dieser beiden Präparate in Bezug auf die zugelassene Einzeldosis des Wirkstoffs, hinsichtlich der zugelassenen Applikationsfrequenz und des zugelassenen Applikationswegs handelt es sich hierbei um zwei nicht gegeneinander austauschbare Arzneimittel gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V [2]. Voraussetzung für eine Austauschbarkeit zweier Präparate ist, dass die jeweiligen Arzneimittel in Wirkstärke und Packungsgröße identisch sind, für ein gleiches Anwendungsgebiet zugelassen sind und die gleiche oder eine austauschbare Darreichungsform besitzen. Die Kriterien der identischen Wirkstärke und der austauschbaren Darreichungsform treffen für Avonex<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> nicht zu, was durch Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie bestätigt wird, in welcher der Wirkstoff IFN <math>\beta</math>-1a sowie die Darreichungsformen von Avonex<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> nicht aufgeführt sind [3].</p>	<p>mit dem Präparat IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>g i.m. (Avonex<sup>®</sup>) unvollständig ist.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Verfügbarkeit mehrerer Präparate mit mindestens einem Wirkstoff, der zu der vom G-BA nach den Kriterien des 5. Kap. §6 Abs. 3 VerfO bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie gehört, die jedoch durch Unterschiede in Applikationsform, Applikationsfrequenz und/oder Applikationsweg charakterisiert sind und demnach auch nicht austauschbar im Sinne des § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V sind, ist der Nachweis des Zusatznutzens aus Sicht von Biogen Idec gegenüber einem der verfügbaren Präparate zulässig.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Volle Akzeptanz der durch den pU vorgenommenen Auswahl/Beschränkung auf IFN <math>\beta</math>-1a, 44 <math>\mu</math>g, s.c. (Rebif<sup>®</sup>) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Herleitung und den Nachweis des Zusatznutzens von Teriflunomid (Aubagio<sup>®</sup>).</p>	
S. 35, Z. 31-35	<p><b><u>Ergänzende Berücksichtigung der Daten zur Patientenzufriedenheit</u></b></p> <p><i>Nach Einschätzung des pU ist die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung für die Beurteilung des Zusatznutzens relevant, kann jedoch nicht allein als Basis für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens herangezogen werden.</i></p> <p><i>Das IQWiG stellt fest, dass die Patientenzufriedenheit kein patien-</i></p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>tenrelevanter Endpunkt gemäß AM-NutzenV ist und deshalb nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. [1]</i></p> <p><b>Stellungnahme Biogen Idec:</b></p> <p>Biogen Idec folgt der Einschätzung des pU, dass die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung für die Beurteilung des Zusatznutzens ergänzend herangezogen werden sollte. Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG eine Berücksichtigung dieses Endpunkts in seiner Nutzenbewertung ausschließt. In den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.1 vom 28.11.2013) ist niedergelegt, dass in die Bewertung die Beeinflussung <i>insbesondere</i> der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeht sowie <i>ergänzend</i> der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung berücksichtigt werden können. Ebenso wie der pU weist das IQWiG in seiner Methodik darauf hin, dass ein Nutzen oder Zusatznutzen nicht <u>allein</u> auf Basis dieser Zielgrößen (erkrankungsbezogener Aufwand, Patientenzufriedenheit) abgeleitet werden kann [4]. Vor dem Hintergrund dieser „Kann“-Formulierung im Methodenpapier des IQWiG hätte eine Diskussion der Berücksichtigung der Patientenzufriedenheit sowie eine Begründung für dessen Nicht-Berücksichtigung in der Nutzenbewertung erfolgen sollen.</p>	

Stellungnehmer: Biogen Idec

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 22- 34	<p>Wird die Gesamtaussage der Nutzenbewertung mithilfe einer Abwägungsentscheidung im Sinne einer Saldierung der positiven und negativen Effekte getroffen, ist die ergänzende Betrachtung der Patientenzufriedenheit nach Ansicht von Biogen Idec prinzipiell geeignet, zu einer stärker patienten-bezogenen Gewichtung der positiven bzw. negativen Effekte beizutragen.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Die vom pU im Dossier präsentierte Erhebung der Patientenzufriedenheit unter Teriflunomid ist im Rahmen der Nutzenbewertung einer inhaltlichen Bewertung zu unterziehen, insbesondere hinsichtlich der Validität der Endpunkterhebung und der Relevanz der beobachteten Effekte. Der beobachtete Effekt hinsichtlich der Patientenzufriedenheit sollte als ‚ergänzende Information‘ zusätzlich in die Darstellung der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Teriflunomid im Vergleich zu IFN <math>\beta</math>-1a (Tabelle 14 der Nutzenbewertung) aufgenommen werden. In der Saldierung der Effekte zu einer Gesamtaussage zu dem auf Basis patientenrelevanter Endpunkte abgeleiteten Zusatznutzen, sollte der Einfluss dieser ergänzenden Information im Sinne einer Sensitivitätsanalyse diskutiert werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium der Justiz 2013. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV).
2. Bundesministerium der Justiz 2013. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013.

### 5.13 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	20.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid / Aubagio® (2013-10-01-D-078)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Teriflunomid als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin (Azamedac®), u.a. zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen [1],</li> <li>• Leflunomid (Leflunomid medac), zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen, und</li> <li>• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.</li> </ul> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden sowohl in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis Groupe bzw. Genzyme GmbH [2] als auch in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [3] angeführt.</p>	<p>Die Argumente zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>
<p>2) Im Nutzendossier des Herstellers wird behauptet:</p> <p>„Es sind mit Avonex®, Betaferon®, Rebif®, Extavia®, Copaxone®, Tysabri® und Gilenya® derzeit sieben krankheitsmodifizierende MS-Therapeutika auf dem Markt. Anhand der Marktanteile dieser Präparate wird ein möglichst realistischer Marktanteil eines neuen krankheitsmodifizierenden MS-Präparats geschätzt. Unberücksichtigt bleiben Azathioprin- und Mitoxantron-Präparate, da sie im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle spielen ...“</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>[2]</b></p> <p>Dagegen möchte Medac einwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auch der Wirkstoff Azathioprin (z.B. Azamedac®) zählt therapeutisch und pharmakologisch zu den „krankheitsmodifizierende[n] MS-Therapeutika“. <b>[4]</b></li><li>• Die im Dossier des Herstellers ermittelte „Anzahl MS-Patienten“ wird mit 174.851 angegeben. Der Hersteller schätzt dann den „Versorgungsanteil von AUBAGIO® (Teriflunomid)“ im Fortlauf mit „1494 bis 14.625 Patienten“ <b>[2]</b>, das sind folglich 0,85% - 8,36% aller an Multipler Sklerose Erkrankter.</li><li>• “Azathioprine is the most widely used immunosuppressive treatment in multiple sclerosis”. <b>[5]</b></li></ul> <p>Aus dem Vorgenannten abgeleitet bittet Medac, die Wertung von Azathioprin als „untergeordnete Rolle“ „im klinischen Alltag“ zu überdenken.</p>	
<p>3) Im Nutzendossier des Herstellers wird behauptet:</p> <p>„Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod und Mitoxantron sind im Unterschied zu Interferonen beta, Glatirameracetat und Teriflunomid nicht oder nur bedingt als Basistherapie empfohlen, weil ihre Anwendung mit dem Risiko schwerwiegender, teils letaler Nebenwirkungen wie z. B. Infektionen, Leukämie, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) oder kardiovaskulären Komplikationen verbunden sein kann.“ <b>[6]</b></p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dagegen möchte Medac mit der aktuellen Leitlinie einwenden, das keineswegs das Nebenwirkungsprofil die Fachgesellschaften zu einer Einordnung von Azathioprin als „nur bedingt als Basistherapie“ bewogen hat.</p> <p>Das Hauptargument der Fachgesellschaften zur Einordnung des Wirkstoffs Azathioprin als „Reservemedikament“ besteht in einer älteren und überschaubaren Studienlage. <b>[7]</b></p>	
<p>4) Gemäß der Fachinformation von Rebif® 44 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Interferon beta-1a s.c.), der im Nutzendossier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist als eine der Gegenanzeigen benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta ...“ <b>[8]</b></li> </ul> <p>Gemäß der Fachinformation von Azamedac® Tabletten (Azathioprin), durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt <b>[9]</b>, ist als eine der Anwendungsgebiete benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist ...“ <b>[1]</b></li> </ul> <p>Daraus abgeleitet beantragt Medac den Wirkstoff Azathioprin als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subgruppe der MS-Erkrankten, die eine Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta haben.</p>	<p>Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:</p> <p>Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN β), Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Dimethylfumarat.</p> <p>Azathioprin ist nicht angezeigt, da gemäß Fachinformation die Behandlung mit Azathioprin erfolgen soll, wenn eine Therapie mit IFN β nicht möglich ist.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azam-dac®, Tabletten, Hamburg Juni 2012
- [2] Sanofi-Aventis Groupe, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Teriflunomid (Aubagio®). Modul 3A, o.O. 2013
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2013 (= IQWiG-Berichte Nr. 202)
- [4] Filippini G. et al., Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933
- [5] Casetta I. et al., Azathioprine for multiple sclerosis (Cochrane Review). The Cochrane Library 2008, Issue 4
- [6] Sanofi-Aventis Groupe, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Teriflunomid (Aubagio®). Modul 2, o.O. 2013
- [7] Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Kompetenznetz Multiple Sklerose, Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Online-Version, Stand: 09.08.2012). AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse: S2e  
[[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050l\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf)]
- [8] Merck Serono Europe Ltd., Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, London Februar 2013
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: 2013-10-01-D-078 Teriflunomid, Köln 2013

#### 5.14 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	20.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid (Aubagio®)
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH, Darmstadt</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2014 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 202 publiziert, der den Zusatznutzen des Wirkstoffs Teriflunomid (Aubagio®) bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose bewertet.</p> <p>Merck Serono vermarktet den Wirkstoff Interferon beta-1a (Rebif®), der als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt und von Genzyme gewählt wurde ) und entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe in dieser Indikation. Merck Serono nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 202.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung von Teriflunomid beruht auf einer randomisierten, kontrollierten Studie (TENERE), in der ein direkter Vergleich von Teriflunomid mit Rebif 44 µg s.c. erfolgt</p> <p>Dabei zeigten sich hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte sowie der Behinderungsprogression keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Nebenwirkungen mit Anhaltspunkten für positive und negative Effekte</p>	
<p>Stellungnahme zur „<b>zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>“</p> <p>Der G-BA hat für die Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) als zweckmäßige Vergleichstherapie drei Wirkstoffe</p>	<p>Die Argumente zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes bestimmt. Dabei werden die Wirkstoffe gleichberechtigt nebeneinander genannt.</p> <p>In seiner Dossierbewertung führt das IQWiG mehrfach aus, dass <i>„Gemäß der Festlegung des G-BA ... jedoch alle Darreichungsformen und damit alle IFN <math>\beta</math>-1a Präparate zu berücksichtigen [sind]. Insgesamt hat die Einschränkung der Vergleichstherapie des pU jedoch keine Konsequenz auf das vorliegende Bewertungsergebnis.“</i></p> <p>Die 3. AMG-ÄndVO fügt in die AM-NutzenVerO in § 6 nach Absatz 2 den Absatz 2a ein. <i>„(2a) Sind nach den Absätzen 1 und 2 mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.“</i></p> <p>Hier sowie in der Arzneimittel-Nutzenverordnung wird nur auf Wirkstoffe Bezug genommen. Für den Fall, dass es mehrere Alternativen gibt, muss nicht mehr zwingend die wirtschaftlichere Therapie gewählt werden. Hinweise zur Darreichungsform finden sich auch im ergänzten §130b SGB V nicht („wirtschaftlichste Alternative“).</p> <p>Die Forderung des IQWiG nach Berücksichtigung „aller Darreichungsformen und damit aller IFN <math>\beta</math>-1a Präparate“ erscheint somit unbegründet.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.15 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid/Aubagio®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

### Präambel

Am 02.01.2014 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 202 (Dossierbewertung Auftrag A13-38) Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH ist durch dieses Verfahren betroffen, da sie zwei zugelassene Substanzen zur Behandlung der Multiplen Sklerose (Extavia®/Gilenya®) vertreibt, weitere Therapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose in der Entwicklung hat und sich weitere eigene Arzneimittel im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V befinden.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen möchte die Novartis Pharma GmbH daher gemäß § 19 des Fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

1. Gesamtaussage zum Zusatznutzen
2. Begründung für die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte
3. Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen
4. Einbindung externer Sachverständiger zur medizinisch-fachlichen Beratung

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b></p> <p>Für die Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen werden die im Rahmen der endpunktspezifischen Bewertung gefundenen positiven und negativen Effekte des zu bewertenden Arzneimittels Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG saldiert. Auf welcher methodischen Grundlage diese Saldierung durchgeführt wurde, bleibt jedoch unklar, insbesondere, ob betroffene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose eine ähnliche Gewichtung und anschließende Saldierung der einzelnen Endpunkte vorgenommen hätten, und damit zu einer gleichlautenden Gesamtaussage zum Zusatznutzen gekommen wären. Anstelle des impliziten Vorgehens wäre es wünschenswert gewesen, die Perspektive der Patientinnen und Patienten explizit bei der Abwägung der Nutzen- und Schendaspekte und damit bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen einzubeziehen. Zur Präferenzmessung existieren zahlreiche methodische Ansätze. Zwei Methoden wurden hierbei bereits vom IQWiG im Rahmen von Pilotstudien näher analysiert (1, 2).</p> <p>Aus der o.g. Bewertung durch das IQWiG geht hervor, dass <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> und <i>grippeähnliche Symptome</i> bei der Behandlung mit IFN <math>\beta</math>-1a in der TENERE-Studie statistisch signifikant häufiger auftraten als bei der Behandlung mit Teriflunomid. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials schlussfolgert das IQWiG, dass für jeden der beiden Endpunkte ein <b>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden</b> von Teriflunomid existiere. Des Weiteren geht aus der</p>	<p>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 Methodik<sup>6</sup> gemäß der Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Teriflunomid nicht abgestellt.</p>

<sup>6</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung des IQWiG hervor, dass <i>Alopezie</i> und <i>Diarrhö</i> bei der Behandlung mit Teriflunomid in der TENERE-Studie statistisch signifikant häufiger auftraten als bei der Behandlung mit IFN <math>\beta</math>-1a. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials schlussfolgert das IQWiG, dass jeweils ein <b>Anhaltspunkt für einen größeren Schaden</b> von Teriflunomid vorliege.</p> <p>Zu den beiden positiven Effekten, weniger <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> sowie weniger <i>grippeähnliche Symptome</i>, führt das IQWiG aus, dass diese jeweils mit dem Ausmaß „<b>beträchtlich</b>“ vorlagen. Bei den beiden negativen Effekten hingegen weise <i>Alopezie</i> das Ausmaß <b>beträchtlich</b> auf und <i>Diarrhö</i> das Ausmaß <b>gering</b>.</p> <p>In der Gesamtschau findet das IQWiG damit zwei Anhaltspunkte für einen <b>geringeren</b> Schaden von Teriflunomid (mit Ausmaß beträchtlich) sowie einmal einen Anhaltspunkt für einen <b>größeren</b> Schaden (mit Ausmaß beträchtlich) bzw. einmal einen Anhaltspunkt für einen <b>größeren</b> Schaden (mit Ausmaß gering) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Abschließend schlussfolgert das IQWiG, dass sich in der Abwägung der positiven und negativen Effekte <b>kein Beleg für einen Zusatznutzen</b> von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeige.</p> <p>Die positiven und negativen Effekte von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden gleichwertig gegeneinander aufsalziert, ohne dieses Vorgehen weitergehend zu rechtfertigen. Implizit wurde durch diesen stark vereinfachten Ansatz unterstellt, dass die nachgewiesenen positiven und negativen Effekte bei den <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i>, den <i>grippeähnlichen Symptomen</i>, <i>Alopezie</i> und <i>Diarrhö</i> jeweils die gleiche Wichtigkeit für die betroffenen Patientinnen und Patienten haben.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Nebenwirkungen eine höhere Relevanz für Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose haben als andere Nebenwirkungen. Die implizit angenommene Gleichwertigkeit der hier genannten Nebenwirkungen könnte daher zu einer falschen Entscheidungsempfehlung geführt haben.</p> <p>Die Wichtigkeit einzelner Endpunkte kann indikationsspezifisch variieren und muss daher stets im Kontext der Erkrankung und in Abhängigkeit des Schweregrades derselben analysiert werden. Die mögliche Abweichung bei der Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte wurde durch die vom IQWiG durchgeführte implizite Abwägung zwischen den positiven und negativen Effekten nicht berücksichtigt.</p> <p>Zusätzlich wurde bei der Saldierung der positiven und negativen Effekte missachtet, dass sich das Ausmaß der Effekte voneinander unterscheidet. Bei den beiden positiven Effekten wurde das Ausmaß des festgestellten Effektes jeweils mit „beträchtlich“ eingestuft, wohingegen das Ausmaß der beiden negativen Effekte einmal mit beträchtlich bzw. einmal mit gering klassifiziert wurde.</p> <p>Die hier angeführten Unterschiede im Ausmaß der positiven und negativen Effekte wurden bei der Abwägung nicht berücksichtigt. Bei zwei positiven Effekten mit dem Ausmaß beträchtlich sowie zwei negativen Effekten mit den Ausmaßen beträchtlich bzw. gering wäre man in Abhängigkeit der Wichtigkeit der jeweiligen Endpunkte aus Patientensicht unter Umständen zu einem anderen Schluss gekommen.</p>	
<p><b>2. Begründung für die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte</b> In Abschnitt 2.4.1 führt das IQWiG alle patientenrelevanten Endpunkte</p>	Die Zielgrößen zu Schüben und Behinderungsprogression werden in der Gesamtschau als Morbiditätspunkte interpretiert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf, die für die Nutzenbewertung von Teriflunomid herangezogen wurden. Hierbei wird deutlich, dass die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte des IQWiG von der des pharmazeutischen Unternehmers abweicht.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden vom IQWiG nicht für die Nutzenbewertung von Teriflunomid herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schubfreie Patienten</li> <li>• mittlere Änderung des EDSS-Werts</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen</li> <li>• Patientenzufriedenheit</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Leberfunktionsstörung</li> <li>• Überempfindlichkeit / Hautreaktionen</li> <li>• Neutropenie</li> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen</li> <li>• Bluthochdruck</li> <li>• periphere Neuropathie (inkl. Parästhesie)</li> <li>• Kopfschmerzen</li> </ul> <p>In Abschnitt 2.7.2.4.3 wird versucht, eine Begründung für jeden Endpunkt zu geben, der vom IQWiG nicht im Rahmen der Dossierbewertung berücksichtigt wurde. Jedoch wird für einige der hier aufgeführten Endpunkte keine Begründung angegeben. Dazu gehören die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Leberfunktionsstörung, Überempfindlich-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Als Behinderungsprogression wurde eine mindestens 12 Wochen anhaltende 1-Punkt-Erhöhung des EDSS-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn (in den Fällen mit Ausgangswert ≤ 5,5) oder eine Erhöhung um mindestens 0,5 Punkte (in den Fällen mit Ausgangswert &gt; 5,5) gewertet.</p> <p>Da die EDSS allgemein als nicht linear und die einzelnen Schritte auf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keit / Hautreaktionen, Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Bluthochdruck, periphere Neuropathie und Kopfschmerzen.</p> <p>Dies ist kritisch anzumerken, da eine Nicht-Berücksichtigung bestimmter Endpunkte im Rahmen einer transparenten Bewertung einer nachvollziehbaren Erläuterung bedarf.</p> <p>Bei einigen der aufgeführten Endpunkte erscheint eine Begründung denkbar, z. B. bei einer Operationalisierung als Surrogat wie beispielsweise beim Bluthochdruck. Bei anderen Endpunkten bleibt unklar, weshalb diese nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, z. B. beim unerwünschten Ereignis <b>Kopfschmerzen</b>. Die Nicht-Berücksichtigung dieses unerwünschten Ereignisses erscheint besonders kritisch, da aus den eingereichten Unterlagen zur TENERE-Studie hervorgeht, dass unter Teriflunomid signifikant weniger Patienten unter Kopfschmerzen litten als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN <math>\beta</math>-1a (RR 0,570 mit p-Wert 0,0349). Wäre das unerwünschte Ereignis <i>Kopfschmerzen</i> im Rahmen der Bewertung berücksichtigt worden, wäre möglicherweise ein weiterer Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid die Schlussfolgerung gewesen.</p> <p>Ebenso wenig nachvollziehbar ist die Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes <i>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</i>, zumal dieser Endpunkt bei anderen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt wurde. Das Vorgehen des IQWiG beim Einschluss patientenrelevanter Endpunkte in die Nutzenbewertung erscheint demnach inkonsistent.</p> <p>Eine vollständige Begründung für jeden Endpunkt, der im Rahmen der Bewertung nicht berücksichtigt wurde, wäre hier notwendig gewesen.</p>	<p>der EDSS als nicht äquidistant angesehen wird sowie die Reliabilität gering ist, wurde die mittlere Änderung des EDSS-Wertes nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>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.</p>
<p><b>3. Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorga-</b></p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>nisationen</b></p> <p>Die Dossierbewertung zu Teriflunomid wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Auf Seite 1 des Nutzenbewertungsberichtes wird hierzu ausgeführt, dass die Einbindung unter anderem die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet sowie Erwartungen an eine neue Therapie beinhaltet. Auf eine zusätzliche Erhebung von Daten zur Präferenzmessung wurde hierbei verzichtet. Eine Messung der Präferenzen von den im Rahmen der Dossierbewertung eingebundenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte hätte stattdessen vorgenommen werden können. Dies hätte den Vorteil gehabt, dass die im Rahmen der Bewertung implizit durchgeführte Abwägung der einzelnen Schadensaspekte mittels den erhobenen Präferenzen der Patienten explizit hätte begründet werden können.</p>	
<p><b>4. Einbindung externer Sachverständiger zur medizinisch-fachlichen Beratung</b></p> <p>Die Dossierbewertung zu Teriflunomid wurde unter Einbindung externer Sachverständiger zur Klärung medizinisch-fachlicher Fragen erstellt. Auf Seite 1 des Nutzenbewertungsberichtes wird hierzu ausgeführt, dass die Beratung unter anderem die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild, Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis beinhaltet. Hierbei wurde auf die fachliche Expertise einer Beraterin so-</p>	<p>Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie eines Beraters zurückgegriffen. Namentlich im Nutzenbewertungsbericht genannt wird lediglich der eingebundene Berater. Auch Angaben zu potenziellen Interessenskonflikten wurden nur für den Berater gemacht. Im Sinne der Transparenz wäre es wünschenswert gewesen, auch die Identität der Beraterin im Bericht preiszugeben bzw. zumindest Angaben zu deren potenziellen Interessenskonflikten zu machen.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Auftrag [GA10-01]. Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patientenpräferenzen in der Indikation Depression. Arbeitspapier. Stand 08.05.2013. IQWiG-Bericht - Nr. 163. Available from: [https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Analytic-Hierarchy-Process\\_Pilotprojekt.pdf](https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Analytic-Hierarchy-Process_Pilotprojekt.pdf).
2. IQWiG. Auftrag [GA10-03]. Pilotstudie Conjoint Analyse in der Indikation Hepatitis C. 23.01.2014. Available from: [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/ga10\\_03\\_pilotstudie\\_conjoint\\_analyse\\_in\\_der\\_indikation\\_hepatitis\\_c.1411.html#overview](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/ga10_03_pilotstudie_conjoint_analyse_in_der_indikation_hepatitis_c.1411.html#overview).

### 5.16 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid/Aubagio®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios/Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 2. Januar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Teriflunomid (Aubagio®) von der sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH in der Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) mit Beta-Interferonen (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes als zweckmäßiger Vergleichstherapie veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass in der Abwägung der positiven und negativen Effekte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG beruht auf einer offenen randomisiert-kontrollierten Studie (TENERE) mit IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®) als Komparator. Der Hersteller hat zusätzlich einen indirekten Vergleich mit 3 Studien (TEMPO &amp; TOWER für Teriflunomid und PRISMS für IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c.) mit Placebo als gemeinsamen Brückenkomparator eingeschlossen und die Ergebnisse aus dem direkten Vergleich mit dem indirekten Vergleich zusammengefasst. Das IQWiG hat nur die direkt vergleichende Studie (TENERE) berücksichtigt und den indirekten Vergleich aufgrund eines angeblich unvollständigen Studienpools (keine Studien mit weiteren Beta-Interferonen) bzw. fehlender inhaltlicher Ähnlichkeit oder Heterogenität der eingeschlossenen Studien verworfen. Hinsichtlich der Morbidität zeigten sich weder bei den schubbezogenen Endpunkten noch bei Endpunkten zur Behinderungsprogression statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zur</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhebung der Lebensqualität wurde die Fatigue Impact Scale (FIS) ohne statistisch signifikante Unterschiede beim Gesamtwert und den entsprechenden Subskalen eingesetzt, wobei das IQWiG moniert, dass ein großer Teil der Daten nach der 48 Woche nicht erfasst wurde und die geltenden Annahmen für das eingesetzte MMRM-Modell (Mixed-effects Model with Repeated Measures) anzweifelt. Unterschiede ergaben sich bei den Nebenwirkungen mit Anhaltspunkten für positive und negative Effekte mit gleicher Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) und beträchtlichem Ausmaß. Hier „saldierte“ das IQWiG die positiven Effekte „Reaktionen an der Injektionsstelle“ und „grippeähnliche Symptome“ jeweils mit den negativen Effekten „Alopezie“ und „Diarrhoe“ (für diesen Endpunkt war das Ausmaß gering) und kam zum Ergebnis, dass sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.</p> <p>Erneut zeigt sich, welche Folgen für die Ableitung eines Gesamtnutzens das normative Vorgehen des IQWiG hat. Da die entsprechenden Nebenwirkungen durch das IQWiG auf eine Ebene gesetzt werden (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) ergibt sich keine Möglichkeit, diese qualitativ voneinander zu unterscheiden. Ob aber diese Endpunkte für die betroffenen Patienten den gleichen Stellenwert besitzen, bleibt fraglich. Ferner erscheint das Vorgehen inkonsistent, da bei gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) zwei positive Effekte mit beträchtlichem Ausmaß einem negativen Effekt mit beträchtlichem und einem negativen Effekt mit geringem Ausmaß gegenübergestellt werden, was bei der „Saldierung“ eigentlich eher zu einer positiven Aussage aufgrund der höheren Zusatznutzenausprägung der positiven Effekte führt.</p>	
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fachlichen Berater (Bernd C. Kieseier, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf) sowie eine Patientenvertreterin (Seestadt, Gabriele, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p><b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2.3.2 Studienpool</b></p> <p>In den weiteren Ausführungen der vorliegenden Stellungnahme werden primär 3 Punkte aufgegriffen und tiefergehender betrachtet: 1. die Durchführung eines unterstützenden indirekten Vergleichs, 2. die Wertigkeit des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität und 3. die durch das IQWiG im Rahmen seiner Herleitung eines Gesamtzusatznutzens vollzogene Gegenüberstellung der einzelnen Effekte aus den betrachteten Schadensendpunkten.</p> <p>Zu 1. Unterstützender indirekter Vergleich</p> <p>In seiner Auseinandersetzung mit dem vom Hersteller supportiv einge-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer führte unterstützend zum vorgelegten direkten Vergleich einen indirekten Vergleich von TFN gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>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 verglichenen 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 <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif®)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reichten adjustierten indirekten Vergleich führt das IQWiG in Abschnitt 2.7.2.3.2 Studienpool aus, dass der Hersteller unterstützend zum direkten Vergleich einen indirekten Vergleich vorlegt. Er begründet dies wie folgt: das Studienziel der TENERE zum Nachweis der besseren Wirksamkeit im primären Endpunkt wurde nicht erbracht. Ein Nachweis einer Nichtunterlegenheit war in der Studie nicht geplant, weder bezogen auf Therapieabbruch noch auf andere Endpunkte. Das geht u. a. aus den Abschnitten 4.3.1.3.13.2 und 4.5.1 des Dossiers hervor. Zwar sei ein Hinweis darauf erkennbar, dass die Effektivität in sekundären Endpunkten zwischen Teriflunomid und IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g (Rebif) vergleichbar sei. Die Studie sei jedoch für eine ausreichende Präzision in der Erhebung der sekundären Endpunkte zu klein angelegt worden. Gemäß der AM-NutzenV können Studien in die Bewertung einbezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich eignen, wenn keine direkt vergleichenden Studien vorliegen oder diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zulassen. Die Begründung zur Vorlage der indirekten Vergleiche im Dossier zur Erhöhung der Präzision ist nachvollziehbar. Die dabei herangezogenen Studien müssen jedoch zur Beantwortung der Fragestellung grundsätzlich geeignet sein. Im Ergebnis ist der vorgelegte indirekte Vergleich nach Prüfung der Informationsbeschaffung, der identifizierten Studien und der verwendeten statistischen Methodik für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies ist nach IQWiG wie folgt begründet:</p> <p>Studienpool unvollständig</p> <p>Für den unterstützenden indirekten Vergleich soll Teriflunomid mit IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif) über den Brückenkompator Placebo verglichen werden. Der pU beschränkt die Einschlusskriterien zur Identifikation der relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif) (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Aus Modul 3 des</p>	<p>bei Fehlen von Studien mit dem Präparat IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossiers geht hervor, dass randomisierte kontrollierte Studien zum direkten Vergleich von IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>g i. m. (Avonex) mit dem Brückenkomparator Placebo vorliegen. Der vorliegende Studienpool für den indirekten Vergleich ist deshalb unvollständig, da aufgrund der Beschränkung der Einschlusskriterien auf Rebif diese Studien zu Avonex nicht in den Studienpool des indirekten Vergleichs eingingen.</p> <p>Studien inhaltlich unterschiedlich</p> <p>Für den stützenden indirekten Vergleich geht der pU in 2 Schritten vor. Der pU legte 3 Studien vor: 2 Studien verglichen Teriflunomid mit Placebo (TEMPO, TOWER) und eine Studie IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif) mit Placebo (PRISMS). Mit den Ergebnissen dieser 3 Studien führt der pU einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo durch (nachfolgend „indirekter Vergleich“). Den Effektschätzer des indirekten Vergleichs fasst er im zweiten Schritt mit dem Ergebnis der direkt vergleichenden TENERE Studie zu einer Gesamtaussage zusammen (nachfolgend „indirekter Vergleich + TENERE“).</p> <p>Die 3 Studien unterscheiden sich laut IQWiG insbesondere in den folgenden Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die PRISMS Studie wurde mehr als 10 Jahre vor den Studien mit Teriflunomid durchgeführt. Die revidierten MS-Diagnosekriterien (PRISMS: Poser Kriterien; TEMPO: McDonald Kriterien; TOWER: revidierte McDonald Kriterien) sind sensitiver und machen Unterschiede in der Krankheitsschwere der Patienten wahrscheinlich. So hatten Patienten in der PRISMS Studie im Mittel etwa 3 Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, Patienten in den Studien TEMPO und TOWER nur ca. 2 Schübe.</li> <li>- Die Dauer der Erkrankung (Zeit seit MS-Diagnose [Median Jahre]) unterschied sich zwischen den Studienpopulationen von</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PRISMS (Rebif: 6,4 / Placebo: 4,3) und den Teriflunomid-Studien (TEMSo [Teriflunomid: 3,7 / Placebo: 3,5] / TOWER [Teriflunomid: 3,3 / Placebo: 3,2]).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Anteil mit einer immunmodulatorischen Therapie vorbehandelten Patienten unterschied sich zwischen den Studienpopulationen von PRISMS (ca. 3 %) und TEMSo (ca. 30 %) / TOWER (ca. 30 %).</li> <li>- Die Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den Studien PRISMS / TEMSo (2 Jahre) und TOWER (48 bis 154 Wochen).</li> </ul> <p>Bei der Zusammenfassung „indirekter Vergleich + TENERE“ unterscheidet sich die TENERE Studie wiederum wie folgt von den 3 Studien des indirekten Vergleichs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauer der Erkrankung: Patienten der TENERE hatten eine deutlich kürzere Erkrankungsdauer (im Median ca. 1 Jahr) verglichen mit allen 3 Studien aus dem indirekten Vergleich nach Bucher.</li> <li>- Die Formulierungen der Rebif-Präparate unterschieden sich zwischen PRISMS und TENERE. In der TENERE Studie kam die neue Formulierung zur Anwendung (ohne humanes Serumalbumin oder fötales Kälberserum), wodurch laut pU u. a. die Verträglichkeit der Injektion verbessert wurde.</li> <li>- Auch in der TENERE Studie wurden revidierte McDonald Kriterien zur MS-Diagnosestellung angewandt, was sonst nur bei der TOWER Studie der Fall war.</li> <li>- Der Anteil der vorbehandelten Patienten lag in der TENERE Studie bei 18 %, also deutlich über dem in der PRISMS Studie und deutlich unter dem in den Studien TOWER und TEMSo.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Die Behandlungsdauer der TENERE Studie lag im Median bei ca. 1,3 Jahren und damit deutlich unter der der beiden Studien PRISMS und TEMSO (jeweils 2 Jahre).</li></ul> <p>Statistische Methodik</p> <p>Die im Dossier angewendete statistische Methodik (Meta-Analyse des Schätzers aus direkt vergleichender Studie und des Schätzers aus indirektem Vergleich nach Bucher [der placebo-kontrollierten Studien]) ist grundsätzlich geeignet. Die vorliegende Heterogenität zwischen Studien zum Vergleich von Teriflunomid und Placebo (TEMSO, TOWER) im Rahmen der indirekten Vergleiche wurde jedoch nicht adäquat berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend ist laut IQWiG der indirekte Vergleich nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid aus dem direkten Vergleich zu stützen. Zum einen ist der Studienpool des indirekten Vergleichs aufgrund der vom pU gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c. (Rebif) unvollständig. Zum anderen bestehen bei mehreren Punkten Zweifel an der inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien. Darüber hinaus wurde die vorliegende Heterogenität zwischen den Studien TEMSO und TOWER im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht adäquat berücksichtigt. Schließlich wurden vom pU auch im indirekten Vergleich beim Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE Ereignisse herangezogen, die nicht als UE respektive als patientenrelevant zu werten sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>Da der indirekte Vergleich nach Auffassung des IQWiG nicht geeignet ist, Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid aus dem direkten Vergleich zu stützen, werden in den folgenden Abschnitten ausschließlich Angaben kommentiert, die für die Bewertung der Ergebnisse der TENERE-Studie (direkter Vergleich) relevant sind.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dazu merkt der vfa Folgendes an:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nicht nur nach der AM-NutzenV ist die Durchführung eines unterstützenden (adjustierten) indirekten Vergleichs möglich – das IQWiG merkt richtigerweise an, dass die Begründung zur Vorlage der indirekten Vergleiche im Dossier zur Erhöhung der Präzision nachvollziehbar ist – sondern auch im institutseigenen Methodenpapier lautet es unter der Rubrik 3.1.4 Endpunktbezogene Bewertung: Es ist möglich, dass sich die Beleglage beim Vorliegen von lediglich 1 Studie, die für sich genommen nur einen Hinweis oder Anhaltspunkt ergibt, durch zusätzliche indirekte Vergleiche ändert. Hierfür sind allerdings hohe methodische Anforderungen an die indirekten Vergleiche zu stellen (siehe Abschnitt 7.3.9). Außerdem ist es bei entsprechend homogener Datenlage möglich, dass sich durch Ergänzung indirekter Vergleiche die Präzision der Effektschätzung erhöht, was bei der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens eine wichtige Rolle spielt (siehe Abschnitt 3.3.3). Genau dies hat auch der Hersteller in seinem adjustierten indirekten Vergleich getan, nämlich durch Ergänzung indirekter Vergleiche die Präzision der Effektschätzung zu erhöhen.</li><li>- Das IQWiG moniert einen unvollständigen Studienpool beim indirekten Vergleich, da nur Rebif Studien und nicht Avonex Studien in der Recherche eingeschlossen wurden. Ausgehend von der Tatsache, dass der Hersteller in dem indirekten Vergleich seine direkt vergleichende Studie mit Rebif (TENERE) einbezogen hat, ist nach Auffassung des vfa sein Vorgehen durchaus nachvollziehbar und die Kritik des IQWiG erscheint unberechtigt. Avonex (IFN <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>g i. m.) unterscheidet sich von Rebif (mit IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s. c.) sowohl in der Applikationsform als auch in</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Dossierung und in den sonstigen Bestandteilen auf die Gefahr, dass das IQWiG die Zusammenführung der entsprechenden Betaferone eventuell nicht akzeptiert hätte.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind laut IQWiG unterschiedlich (Alter der Studien, Diagnosekriterien, Anteil der immunmodulatorisch vorbehandelten Patienten sowie Dauer der Studien). Dem mag so sein, nur stellt sich nach Auffassung des vfa die Frage, ob diese Unterschiede im Rahmen eines indirekten Vergleichs ausschlaggebend sind und nicht vorgeschobene Hürden darstellen, da bei älteren Komparatoren die Evidenz in den angesprochenen Punkten (Operationalisierung des Krankheitsbildes etc.) sich meistens etwas unterscheiden wird, so dass als Konsequenz darauf keine indirekten Vergleiche in solchen Konstellationen nach den Kautelen des IQWiG möglich sind. Der vfa gibt zu bedenken, dass durch das Vorgehen des IQWiG die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs, der per definitionem zumindest nach Auffassung des IQWiG unsicherer als ein direkter Vergleich ist, nicht möglich wird und dass dies auch gegen die Grundmaximen sowohl der Evidenz-basierten Medizin als auch der Entscheidungstheorie verstößt. Dies geschieht aus folgenden Gründen: (i) vorhandene Evidenz würde verworfen werden, unabhängig davon, ob diese Evidenz geringer belastbar ist oder nicht; (ii) Entscheidungen unter Unsicherheit – und klinische Studien sind immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet – müssen auf der bestverfügbaren Informationslage getroffen werden. Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedingungen (Gi-</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gatrials und geschlossener Loop) im Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG und des G-BA erfolgreich eingesetzt werden konnte. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen bzw. alleine nicht ausreichen, einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von, wie die Erfahrung aus den Bewertungen nach §35a SGB V zeigt, nicht überwindbaren methodischen oder formalen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das IQWiG moniert das statistische Vorgehen des Herstellers, der seiner Auffassung nach nicht methodisch die vorliegende Heterogenität zwischen Studien zum Vergleich von Teriflunomid und Placebo (TEMZO, TOWER) im Rahmen der indirekten Vergleiche adäquat berücksichtigt hat. Dazu merkt der vfa an, dass dieser Punkt durchaus diskussionswürdig ist, aber der entsprechende methodische Makel auch schnell ausgemerzt werden kann und im Rahmen von Sensitivitätsanalysen unter jeweiliger einzelner Einbeziehung der TEMZO oder der TOWER Studie in die entsprechenden indirekten Vergleiche mit anschließender Ergebnisdiskussion als ein möglicher gangbarer Weg sich anbietet. Daraus aber die Verwertbarkeit der durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche in Abrede zu stellen, hält der vfa für nicht angemessen, vielmehr geht es um die methodische Amelioration des Unterfangens.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 2. Wertigkeit des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG merkt hierzu an, dass in der Studie TENERE die symptom-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurde, die mit der Symptomatik der Erschöpfung (Fatigue) einhergeht. Sie wurde mittels Fatigue Impact Scale (FIS) gemessen. 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 nach 48 Wochen nicht explizit beobachtet wurden (Teriflunomid: 23 [22 %], Rebif: 32 [33 %]). Es bleibt unklar, inwieweit die dem verwendeten MMRM-Modell (Mixed-effects Model with Repeated Measures) zugrunde liegenden Annahmen tatsächlich zutrafen. Es schließt seine Ausführungen mit der Bemerkung ab, dass andere Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. generische Instrumente) in der Studie TENERE nicht angewendet wurden und dass sich somit zusammenfassend hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen von Teriflunomid nicht belegt sei. Nach Auffassung des vfa gilt es wiederum den Grundmaximen der Evidenzbasierten Medizin folgend, die vorhandene Evidenz zu begutachten und entsprechend in die Bewertung mit einzubeziehen. Das IQWiG hält fest, dass es unklar sei, inwieweit die dem verwendeten MMRM-Modell (Mixed-effects Model with Repeated Measures) zugrunde liegenden Annahmen tatsächlich zutrafen. Es geht allerdings nicht tiefergehend auf diese Annahmen ein und lässt den Leser seines Berichtes mit dieser Aussage allein. Für alle (adjustierten) Imputationsmethoden sowie modellbasierten Auswertungen gelten Vor- und Nachteile ob ihres Vorgehens bzw. ihrer Annahmen. Eine Auseinandersetzung hiermit wäre anstelle einer lapidaren Feststellung zum Zweifel des Vorliegens der</p>	<p>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.</p> <p>Im FIS Gesamtwert wurde nach 48 Wochen eine um 5 Skalenpunkte geringere Erhöhung für die mit TFN behandelten Patienten festgestellt.</p> <p>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 <math>\beta</math>-1a 33 %).</p> <p>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 INF <math>\beta</math>-1a belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>getroffenen Annahmen nach Auffassung des vfa angebracht gewesen. Ferner ist der Anteil der Daten, die nach 48 Wochen nicht explizit beobachtet wurden mit 22% für Teriflunomid und 33% für Rebif sicherlich nicht gering, er ermöglicht trotzdem eine aussagekräftige Auswertung auch für den Abschnitt nach 48 Wochen. Diese Evidenz sollte nach Auffassung des vfa somit nicht ignoriert werden und ihre Verwertbarkeit gebührend diskutiert werden.</p> <p>Zu 3. durch das IQWiG im Rahmen seiner Aussage zum Gesamtnutzen vollzogene Gegenüberstellung der einzelnen Effekte aus den betrachteten Schadensendpunkten.</p> <p>Das IQWiG führt unter dem Punkt Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen aus, dass auf der Grundlage von besonderen Nebenwirkungen sich positive und negative Effekte mit gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) und Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) ergeben. Auf beiden Seiten wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Dabei liegen die positiven Effekte (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome) jeweils mit Ausmaß „beträchtlich“ vor, während auf der negativen Seite ein Effekt das Ausmaß „beträchtlich“ (Alopezie) und ein Effekt das Ausmaß „gering“ (Diarrhö) aufweist und weiter: In der Abwägung der positiven und negativen Effekte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut IQWiG. Demnach gibt es nach Auffassung des IQWiG auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.</p> <p>Dieser Ableitung eines fehlenden Zusatznutzen durch das IQWiG möchte der vfa gerne widersprechen: Da die entsprechenden Neben-</p>	<p>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 vorgebrachten 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 Methodik<sup>7</sup> gemäß der Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Teriflunomid nicht abgestellt.</p>

<sup>7</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirkungen durch das IQWiG auf eine Ebene gesetzt werden (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen), erscheint das Vorgehen inkonsistent, da bei gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) <u>zwei positive Effekte mit beträchtlichem Ausmaß</u> <u>einem negativen Effekt mit beträchtlichem</u> und <u>einem negativen Effekt mit geringem Ausmaß</u> gegenübergestellt werden, was bei der „Saldierung“ eigentlich eher zu einer positiven Aussage aufgrund der höheren Zusatznutzenausprägung der positiven Effekte führen müsste. Das semi-quantitative Vorgehen des IQWiG bei der Ableitung eines Gesamt(zusatz)nutzens scheint an seine Grenzen zu stoßen, v. a. wenn sich das Institut nicht an die eigenen Vorgaben hält, nämlich positive und negative Effekte auf gleichem Niveau (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen) und bei identischer Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) aber mit unterschiedlicher Zusatznutzenausprägung (2 x beträchtlich positive Effekte versus 1 x beträchtlich &amp; 1 x geringe negative Effekte) gegenüberzustellen und anstelle des offensichtlichen Vorteils die überwiegenden positiven Effekte nivelliert.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Teriflunomid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2014  
von 13.50 Uhr bis 15.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH/Sanofi-Aventis Groupe:**

Herr Prof. Dr. Paar  
Herr Dr. Rosin  
Herr Schinzel  
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Frau Medori  
Frau Kunz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Bahr  
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Dr. Osowski

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Moser  
Frau Neidhardt

Angemeldete Teilnehmerinnen für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy  
Frau Dr. Köberle

Angemeldeter Teilnehmer für die **Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm:**

Herr. Dr. Lang

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Münster (UKM):**

Herr. Prof. Dr. Wiendl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Tracik  
Herr Brandenburg

Angemeldeter Teilnehmer des **KH Bad Mergentheim:**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Prof. Dr. Schmitt  
Herr Glanemann

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Frau Dr. Dörner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Teriflunomid, einem oralen MS-Mittel. Basis des Stellungnahmeverfahrens war eine Dossierbewertung des IQWiG, das zu dem Fazit gekommen ist, dass in einer Betrachtung positiver und negativer Effekte dem hier zur Bewertung anstehenden Wirkstoff kein Zusatznutzen zugebilligt werden könne. Die negativen Effekte, die das IQWiG möglicherweise gesehen hat, sind nach dessen Einschätzung geeignet, die positiven Effekte zu überwiegen – eine Bewertung, die natürlich nicht zu unserem Erstaunen auf Widerspruch bei dem pharmazeutischen Unternehmer und bei anderen gestoßen ist. Wir haben deshalb eine ganze Reihe von Stellungnahmen im Stellungnahmeverfahren bekommen, zum einen der Genzyme GmbH als Teil der Sanofi-Aventis Groupe, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum Weiteren von Herrn Professor Chan von der Neurologischen Klinik des St.-Josef-Hospitals, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, von Herrn Professor Mäurer, Neurologische Klinik Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, von Herrn Professor Paul, der die Abteilung und Arbeitsgruppe NCRC hier an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, vertritt, von Herrn Professor Wiendl, Klinik für Allgemeine Neurologie am Universitätsklinikum Münster, von Herrn Dr. Lang, Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, von Herrn Dr. Becker, Arzt für Neurologie, der eine neurologische Schwerpunktpraxis betreibt und ein Prüfarzt in Hamburg ist, wir haben weiterhin Stellungnahmen von der Biogen Idec GmbH, der medac Pharma GmbH, der Merck Serono GmbH, der Novartis Pharma GmbH, von ratiopharm, der Teva GmbH, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Heute bei der Anhörung sind erschienen – ich bitte diejenigen, die nicht da sind und die ich aufrufe, laut zu schreien, damit wir den Überblick haben; ich versuche es irgendwie nachzuhalten – für Genzyme Herr Professor Paar – ihn habe ich gesehen; ein ständiger Gast bei Anhörungen –, Herr Dr. Rosin – auch vom Gesicht und namentlich bekannt –, Herr Schinzel und Frau Dr. Sommer, von Biogen Frau Medori und Frau Kunz, von medac Herr Bahr – der war heute Morgen auch schon da; er sitzt immer noch auf dem gleichen Stuhl – und Herr Dr. Erdmann – auch noch da –, von Merck Serono Frau Dr. Osowski, von Novartis Frau Moser und Frau Neidhardt, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Gundert-Remy und Frau Dr. Köberle, Herr Dr. Lang, Herr Professor Wiendl, von Teva Herr Tracik und Herr Brandenburg, Herr Professor Mäurer vom Krankenhaus Bad Mergentheim, von ratiopharm Herr Professor Schmitt und Herr Glanemann, von der Charité Herr Professor Paul, vom BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Dörner sowie vom vfa Herr Dintsios und Herr Rasch. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Der guten Ordnung halber wieder der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte vor jedem Wortbeitrag den Namen, entsendende Institution, Unternehmen, Praxis, Klinik oder Institut nennen, für das Sie sprechen.

Mein Vorschlag wäre wie üblich, dass der pharmazeutische Unternehmer – ich nehme an, Herr Professor Paar – einleitend auf die in der Dossierbewertung des IQWiG adressierten kritischen Punkte eingeht. Sie kennen das Verfahren schon. Bitte nicht noch einmal alles vortragen, sondern wirklich die Punkte, die hier zentral im Raum stehen, und das ist als zent-

rale im Raum stehende Fragestellung der Zusatznutzen versus möglicherweise negative Effekte des Arzneimittels. Daraus abgeleitet würden wir dann die weiteren Punkte besprechen. Herr Professor Paar, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte kurz drei Vorbemerkungen machen, und dann komme ich in der Folge in der Tat zu den Punkten, die Sie, Herr Hecken, gerade vorgeschlagen hatten. Erstens. Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu einer bleibenden Behinderung und vorzeitigen Verrentung führt. Die krankheitsmodifizierende Therapie ist in Bezug auf Reduktion der Krankheitsschübe und Verlangsamung der Behinderungszunahme absolut essenziell. Die Arzneimittel, die zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingenommen werden, müssen – einfach aufgrund der Erkrankung, weil sie chronisch ist – über Jahre bis Jahrzehnte eingenommen werden. Bei dieser chronischen Einnahme spielt das Schlagwort Therapieadhärenz eine entscheidende Rolle. Die Patienten werden also eine Therapie, bei der sie zum Beispiel injizieren müssen, unter Umständen früher absetzen als eine Tablettentherapie; ich werde gleich noch darauf eingehen.

Die Zulassung für dieses neue Produkt, für Aubagio/Teriflunomid, ist von der EMA eine Erstlinienzulassung geworden. Wie bei allen Arzneimitteln werden auch bei diesem neuen Arzneimittel die Patienten im Moment auf der Packung ein schwarzes Dreieck finden. Dieses schwarze Dreieck bedeutet: Dieses Arzneimittel unterliegt einem Risikominimierungsplan. Wir haben jetzt die Einjahresdaten zur Anwendung von Teriflunomid in den USA bei der FDA eingereicht, also den ersten Sicherheitsbericht. Erfreulicherweise sind bisher keine neuen Nebenwirkungen in die Fachinformation aufzunehmen gewesen. Die Zahl der jetzt beobachteten Patientenjahre aus Pharmakovigilanzsicht hat sich seit der Einführung von Teriflunomid in verschiedenen Ländern der Welt im Vergleich zu Phase III der klinischen Prüfung verdoppelt. In Deutschland wird die Verträglichkeit durch unsere Pharmakovigilanz in Frankfurt natürlich regelmäßig überwacht, und Gott sei Dank gibt es bisher keine neuen Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation gelabelt wären.

Aubagio wird als eine Tablette eingenommen. Es ist damit eine Alternative zu Interferon. Ich selber kenne Interferon nicht aus der Behandlung der Multiplen Sklerose. Herr Kollege Rosin ist Neurologe, er kann später mehr dazu sagen. Ich kenne es aus der Behandlung der Hepatitis C, und dort sind eine der häufigsten Nebenwirkungen die grippeähnlichen Symptome. Viele Patienten, die ich damals in Bonn betreut habe, musste man sehr gut aufklären, damit sie nicht nach zwei oder drei Injektionen wegen Nebenwirkungen, einfach aus Schreck über dieselben, eine Therapie vielleicht unterbrechen.

Für jeden, der langjähriges Spritzen verordnet, kommt, glaube ich, der Moment, dass ein Patient vor einem sitzt und sagt: Herr Doktor, ich kann das irgendwie gar nicht mehr spritzen, ich finde gar keine Stelle mehr, ich komme damit nicht zurecht. – Das ist in der Tat für eine langjährige Therapie mit Spritzen ein Problem. Wir sehen – da stimmen wir mit der EMA überein – einen klaren patientenrelevanten Zusatznutzen, dass diese Therapie jetzt als eine orale Therapie durchgeführt werden kann. Wir hatten schon viele Anhörungen in diesem Raum. Die Schwierigkeit, jetzt zweifelsfrei zu beweisen, dass eine Tablette besser ist als eine Spritze, ist schwierig. Ich glaube nach wie vor, dass das nicht wirklich geht. Wenn man einen Placebo als Spritze injiziert, dann setzt man trotzdem eine Spritze, und wie soll man

dann am Ende zeigen, dass eine Spritze weniger angenehm als eine Tablette ist? Diese methodischen Schwierigkeiten bleiben auch in diesem Fall bestehen.

Wenn man sich die öffentliche Zulassungsentscheidung der EMA – die macht es inzwischen genauso wie IQWiG und G-BA, und das ist auch sehr begrüßenswert – anschaut, dann findet man auf der Website der EMA und auch gerade in dem für den Patienten verständlichen Teil drei Hinweise. Das eine ist das Statement, dass es ein Vorteil sei, dass die Behandlung oral durchgeführt werden kann. Das zweite ist die Feststellung einer relevanten klinischen Wirksamkeit zur Behandlung der Multiplen Sklerose sowohl in Bezug auf Reduktion der Krankheitsschübe als auch in Bezug auf Verzögern des Fortschreitens der Behinderung. Drittens gibt es ein Statement der EMA, dass die Wirksamkeit von Aubagio derjenigen von anderen MS-Therapien gleichwertig sei.

Wenn ich das zusammenfasse, entspricht das auch dem, was wir in dem Dossier vertreten haben: der eine Punkt, gleich wirksam, der zweite, patientenrelevanter Vorteil, da es eine Therapie mit Spritzen ersetzen kann, weiter, was wir im Dossier auch dargestellt haben – Herr Hecken hat es vorgetragen –, dass wir meinen, insgesamt in der Saldierung der Nebenwirkungen gibt es noch einmal einen Vorteil. Daher haben wir in der Summe für einen Zusatznutzen plädiert.

Warum kommt jetzt das IQWiG zu einer etwas anderen Bewertung, in diesem Fall keiner dramatisch anderen, aber insgesamt doch schon einer etwas anderen Bewertung? Das liegt nach unserer Interpretation – ich bin froh, dass wir heute noch einmal diskutieren können – zum einen natürlich daran, dass wieder hauptsächlich nur über die direkte Vergleichsstudie bewertet worden ist – wir kennen das aus anderen Verfahren –, dass die indirekten Vergleiche nicht in dem Maße herangezogen worden sind, wie wir es jetzt vorgeschlagen hätten. Wir waren eigentlich in der jetzigen Situation bei diesem indirekten Vergleich insgesamt gesehen aus statistischer Sicht – auch das können wir sicher noch diskutieren – sehr optimistisch, dass er akzeptiert worden wäre, es ist jetzt aber wieder nicht passiert. Wenn man die Rate der Ablehnung der indirekten Vergleiche – wir haben das im Verlauf des letzten Jahres analysiert – betrachtet, so stellt man fest: Die überwiegende Zahl oder fast alle indirekten Vergleiche werden abgelehnt. Das führt aus unserer Sicht sicher dazu, dass man sich nicht alle Evidenz zunutze macht. Das unterscheidet nach unserer Beobachtung IQWiG und EMA wirklich nicht ganz unerheblich.

Das Zweite. Das IQWiG stellt fest, dass nicht auszuschließen sei, dass Aubagio schlechter als Interferon sei. Das stimmt, aber das stimmt ehrlich gesagt nur halb. Auch diese Studie hat ein Konfidenzintervall. Das Konfidenzintervall hat zwei Seiten. Ich könnte genauso sagen, dass es nicht auszuschließen ist, dass unter Aubagio 38 Prozent weniger Schübe pro Jahr stattfinden und dass 56 Prozent weniger eine Behinderungsprogression haben als unter Interferon. Ich persönlich fände es extrem fair, wenn man gerade in einer solchen Situation auch formulieren würde: Es kann sowohl ein negativer als auch ein positiver Effekt gegenüber Interferon nicht ausgeschlossen werden – das ist nämlich das, was uns dieses Konfidenzintervall statistisch sagt.

Zur Saldierung der Nebenwirkungen habe ich etwas gemacht – damit will ich niemanden provozieren – und habe dazu das „beträchtlich“ und „gering“ in Zahlen übersetzt. Ich habe einfach einmal ein Zahlenspiel gemacht. Wir könnten jede Zahl einsetzen. Wir haben in den Studien zweimal die Vermeidung von „beträchtlichen“ Nebenwirkungen gesehen. Dies neh-

me ich jetzt auf die Habenseite. Wenn ich daraus  $3 + 3$  mache, dann wäre ich auf der Habenseite bei 6, und wenn ich für „gering“, also auf der Seite, auf der mehr Nebenwirkungen sind, eine 1 einsetzen und wieder eine 3 für „beträchtlich“, dann komme ich auf  $6 - 4 = 2$ . Wir könnten jede andere Zahl nehmen. Wenn ich zweimal „beträchtlich“ habe und auf der andere Seite einmal „beträchtlich“ und „gering“ habe, dann komme ich aus unserer Sicht doch zum Ergebnis, dass auch bei Saldierung der Nebenwirkungen insgesamt, weil ich öfter „beträchtlich“ vermeide als mir „beträchtlich“ einfange, wenn ich es einmal so flapsig sagen darf, am Ende ein Zusatznutzen übrig bleiben müsste. – Dies wären meine Punkte zur Einführung. Ich freue mich auf die Diskussion.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Gibt es zu diesem Einleitungsstatement Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann können wir zu den Einzelpunkten gehen. Wir haben neben der Bewertung durch das IQWiG eine Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die sich auch mit einigen Punkten kritisch auseinandersetzt, die Herr Professor Paar eben adressiert hat. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Gegensatz zu Ihnen, Herr Professor Paar, die Ablehnung der indirekten Vergleiche für gerechtfertigt gehalten, indem sie zum einen sagt, dass die eingeschlossenen Studien strukturell nicht vergleichbar seien, und zum anderen, dass der Studienpool für die indirekten Vergleiche durch die Nichtberücksichtigung von Studien mit allen Arzneimitteln mit Interferon beta-1a unvollständig seien, also ein sachlicher Grund vorliegt, über den wir an dieser Stelle sprechen müssen. Des Weiteren hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – da liegen wir, glaube ich, gar nicht so weit auseinander – gesagt, es ist eben nicht möglich, einen Zusatznutzen für Morbidität sauber aus den Studien herauszulesen. Das ist, glaube ich, auch nicht der entscheidende Punkt. Der entscheidende Punkt ist: Ist möglicherweise bei gleichen Auswirkungen auf die Morbidität durch die Erhöhung der Compliance für den Patienten durch die orale Einnahme per se ein Vorteil gegeben? Dann adressiert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kritisch die Fragen der Patientenrelevanz zum Therapieversagen.

Ich glaube, das wären dann jetzt zwei, drei Punkte, über die wir zu Beginn sprechen und diskutieren könnten, auch aus Sicht derjenigen, die in der praktischen Versorgung mit diesem Wirkstoff konfrontiert sind. Dann könnten wir uns möglicherweise der Frage der Nebenwirkungen zuwenden. Wichtig wäre mir noch, dass die AkdÄ noch etwas dazu sagt, wie es um die Ablehnung der indirekten Vergleiche steht. Alleine aus der Anzahl der Ablehnungen, Herr Professor Paar, kann man nicht ableiten, dass das vielleicht nicht gerechtfertigt ist. Insofern ist das Prinzip der Häufigkeit sicherlich ein schönes Prinzip, aber es muss nicht immer das richtige sein. Darüber sollten wir uns zuerst unterhalten. – Frau Teupen, Sie hatten vorher noch eine Frage.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Frage zur Adhärenz. Sie hatten es als einen patientenrelevanten Vorteil definiert. Man muss in der Tat nicht darüber diskutieren, ob Spritzen oder Tabletten ein Unterschied für den Patienten ist. Aber hier geht es um die Generierung von Zusatznutzen. Bei Fingolimod war das Design der Studie Double Dummy. Das ist ein solches Verfahren, das man dafür nutzt. War das in der Studie, die bewertet wurde, der TENERE-Studie, nicht angedacht, weil gegen Placebo untersucht wurde, oder hätte man diesen Effekt nicht sehen können? Wir wollen ja wissen, ob der patientenrelevante Nutzen eventuell aus anderen Dingen hervorgeht. Können Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Rosin, bitte.

**Herr Dr. Rosin (Sanofi):** Den einen Punkt haben Sie schon genannt, und das hat Herr Paar schon ausgeführt: Spritze gegen Tablette. Den Vorteil der Spritze kann man dann natürlich nicht zeigen. Wir haben zwei große Phase-III-Studien gemacht, in denen viele der Fragestellungen, auf die Sie gerade eingegangen sind, beurteilt wurden. Insofern war die TENERE-Studie – das ist die Studie für den direkten Vergleich –, auf die Sie gerade angespielt haben, nicht in der Form durchgeführt worden, wie Sie es gerade vorgeschlagen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Und der Grund? Nur weil es andere Phase-III-Studien gab, oder?

**Herr Dr. Rosin (Sanofi):** Wie ich es gerade gesagt habe. In beiden Phase-III-Studien sind generische Instrumente auch zur Lebensqualität und viele zusätzliche Punkte beobachtet worden. In der TENERE-Studie ging es darum, wie man lebensnah in einem Design, das der klinischen Praxis sehr ähnlich ist, den Vorteil von Teriflunomid gegenüber Betainterferon zeigen kann. Insofern sind viele der Detailfragen, die Sie gerade angesprochen haben, hier nicht berücksichtigt worden.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Das war der Gedanke, den auch ich hatte. Ich glaube, dass es schon so sein kann. Ich kann es natürlich nicht beweisen, ich habe es auch ehrlich gesagt. Wenn ich eine Double-Dummy-Technik nehmen würde, würde ich natürlich auch immer wieder spritzen. Dann würde ich auch bei der Gruppe, die eigentlich keine Spritze kriegt, permanent eine Spritze setzen. Deswegen stelle ich es mir extrem schwer vor, das zweifelsfrei zu beweisen, was Adhärenz betrifft. Dies war der Gedanke, den ich eingangs genannt habe. Es wird in der Tat wahrscheinlich eine Lücke bleiben. Andererseits würde ich für sehr wahrscheinlich halten, dass die Adhärenz bei einer Spritze schlechter ist als bei einer Tablette, wenn insgesamt die Nebenwirkungen vergleichbar sind. In unserem Fall ist es noch ungünstiger, weil die Nebenwirkungen – auch das hatte ich ausgeführt – im Vergleich noch geringer sind. Insofern spricht viel dafür, dass es schon so sein kann, ohne – das habe ich ehrlich gesagt – dass ich das direkt beweisen kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Paar. – Vielleicht Frau Professor Gundert-Remy zur Fragestellung der Ablehnung der indirekten Vergleiche, die Sie ja für gerechtfertigt halten, dann zur Frage der Einschätzung des Zusatznutzens bei Morbidität, zu der Sie sagen, dass sich die Häufigkeit von Patienten mit bestätigtem Schub nicht signifikant von der Vergleichsgruppe unterscheidet. Sie hatten auch noch adressiert, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse möglicherweise auch deshalb infrage zu stellen sei, weil sie in der Zulassungsstudie im Prinzip eine Beschränkung auf Patienten haben, die im Score unter 5 liegen, das heißt, die ohne Hilfe und Rast 200 m noch gehen können. Sie sagen, es stellt sich die Frage, ob das, was hier an Ergebnissen generiert worden ist, möglicherweise auch auf schwerere Fälle übertragbar ist. Dies sind Fragen, sie sich bei mir beim Lesen als kritische Fragen herausgestellt haben. Bitte schön, Frau Professor.

**Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir haben zunächst einmal festzustellen, dass wir selbstverständlich akzeptieren – da gibt es keinen Zweifel –, dass Teriflunomid wirksam ist; das ist gar keine Frage. Es geht jetzt um die Frage:

Wie ist es wirksam im Vergleich zu einer Therapie, die von allen einvernehmlich als vergleichbare Therapie definiert worden ist? Es gibt auch keinen Zweifel daran, dass bei dem direkten Vergleich die Studie zunächst einmal angelegt gewesen ist, zu zeigen, dass das neue Arzneimittel besser ist als das alte, also eine Überlegenheit. Diese Hypothese hat sich nicht bestätigen lassen. Es war – ich kann das leider nicht nachvollziehen, da uns der Prüfplan nicht zugänglich ist – nach meinem Verständnis der Publikation nicht geplant, hinterher zu testen, ob es gleich wirksam ist. Es ist jetzt eher im Sinne nicht einer konfirmatorischen, sondern explorativen Analyse gemacht worden. Heraus kommt, dass der Punktschätzer ein bisschen unter 1 liegt, also etwas schlechter als für einen Endpunkt ist, und dass wir breite Konfidenzintervalle haben. Die lassen sich in der Tat so interpretieren, dass es schlechter und auch besser sein könnte. Es ist, muss man sagen, eine sehr unbefriedigende Situation, die eine hohe Unsicherheit bei der Bewertung im Vergleich zeigt. Wir haben Schwierigkeiten, hier festzuhalten, dass es genügend gut formuliert ist, dass es gleich wirksam ist. Nun sollte durch einen indirekten Vergleich gestützt werden, dass die Wirksamkeit zumindest gleichwertig ist. Wir haben eine ganze Reihe von Punkten aufgeführt, warum wir diesen Vergleich durch starken Bias verzerrt finden. Meine Kollegin Frau Dr. Köberle hat sich sehr intensiv damit beschäftigt und wird einige Anmerkungen dazu machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Köberle, bitte.

**Frau Dr. Köberle (AkdÄ):** Was den indirekten Vergleich angeht, so stimmt die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG zu, dass wir sie für die Frage des Zusatznutzens nicht heranziehen können, weil nicht genügend Studien für das Interferon beta-1a eingeschlossen wurden, halt nur für die subkutane Applikationsform, nicht für die intramuskuläre. Gerade bei dem Vergleich zwischen den drei Studien, die herangezogen werden, PRIMS, TOWER und TEMSO, sehen wir eine unterschiedliche Patientenpopulation. Die diesen Studien zugrunde liegenden Diagnosekriterien sind unterschiedlich, die Erkrankungsdauer ist unterschiedlich, das Alter ist unterschiedlich. Von daher halten wir diese Population insgesamt für nicht vergleichbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser hatte sich gemeldet.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben den spezifischen Punkt der Verwendbarkeit der indirekten Vergleiche angesprochen, und ich wollte auch darauf eingehen, dass Herr Paar wiedergegeben hat, dass die EMA davon ausgeht, dass die Substanzen hier gleichwertig sind. In dem EPAR ist sehr ausführlich dargestellt, wie sich eine einberufene Expertengruppe von Neurologen mit der Datenlage auseinandergesetzt hat. Diese einberufene Expertengruppe sagt, dass man eigentlich auf der Basis der vorhandenen Daten den indirekten Vergleich nicht methodisch rigoros durchführen kann. Sie sehen hier ein Problem, diese Daten zusammenzufassen. In der Schlussfolgerung sagen sie, bestenfalls ist Teriflunomid gleichwertig – bestenfalls. Sie sehen dort schon eine bestimmte Richtung. Die Neurologen reden auch von milder Wirksamkeit. Viele oder einige Neurologen dieses Panels haben vorgeschlagen, deswegen dieses Arzneimittel auf eine Gruppe mit einer mildereren Verlaufsform, einer mildereren Krankheitsschwere zum aktuellen Zeitpunkt zu beschränken. Das heißt, die von der EMA einberufene Gruppe von Neurologen hat hier zum einen sehr wohl das Problem gesehen, die Daten zusammenzufassen – sie haben es eben auch nicht gemacht –, zum anderen sagen sie, wenn, dann geht es in die Richtung, dass es höchstens gleichwertig ist.

Natürlich haben Sie formal methodisch recht. Man könnte auch sagen, genauso wenig ist ausgeschlossen, dass Teriflunomid nicht überlegen ist. Sie haben eben Zahlen von 32 und 42 Prozent genannt. Aber dazu gehört dann auch die Wahrheit, dass man die anderen Zahlen ebenfalls benennt; denn dann müsste man genauso gut schreiben, es ist nicht ausgeschlossen, dass Teriflunomid etwa 267 Prozent mehr Schübe verursacht. Das nämlich ist das Konfidenzintervall. Auf der einen Seite haben Sie, weil es statistisch nicht signifikant ist, natürlich nicht ausgeschlossen, dass Teriflunomid besser ist, aber das Konfidenzintervall geht viel mehr in die Richtung, dass es schlechter ist. Wenn Sie sich die Kaplan-Meier-Kurven, also die Überlebenszeitanalysen, anschauen, so sind sie konsistent in eine Richtung, dass es eher weniger wirksam ist, als dass es wirksamer ist. Dies ergibt sich, wenn Sie sich diese Analysen mit den Ereignissen, die über die Zeit auftreten, anschauen. Sie können – ich gebe Ihnen da völlig recht – statistisch nicht ausschließen, dass es auch besser ist. Aber ich denke, es ist sachgerecht, auch aufgrund Ihres Statements, in dem Dossier einen Zusatznutzen auf Basis von weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit zu postulieren, zu sagen: Die eigentliche Voraussetzung „gleiche Wirksamkeit“ haben Sie mit der TENERE-Studie nicht nachgewiesen. Die weisen Sie übrigens auch nicht mit dem indirekten Vergleich nach, bei dem das Konfidenzintervall noch viel breiter wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Zunächst einmal haben Sie absolut recht, indem Sie die Diskussion zitieren, und es ist auch gut, dass es genau so zitiert worden ist. Das ist von der Expertengruppe diskutiert worden. Ich hatte das Endfazit zitiert, das in dem öffentlichen Statement der EMA steht, und da wird es als gleichwertig zu anderen Therapien gesetzt.

Das Zweite. Sie haben die Konfidenzintervalle genannt. Nach meinem Verständnis – Herr Schinzel muss mich da gleich entweder korrigieren oder hoffentlich bestätigen – sind die Konfidenzintervalle, was die Morbidität betrifft, im indirekten Vergleich eher kleiner geworden. Sie sind vom Punktschätzer her – ich habe es mir vor zwei, drei Tagen auf einem Slide gemacht – sehr vergleichbar. Indirekte Vergleiche – das hat Herr Hecken auch zu Recht gesagt – kann man aus vielen Gründen ablehnen. Man kann sie einerseits ablehnen, weil Patientenpopulationen möglicherweise nicht vergleichbar sind. Wir sind heute in der Situation, dass hier viele Kliniker und Kollegen sitzen, die sich mit klinischen Studien auskennen. Ich wäre sehr an der Meinung der Kollegen interessiert, ob in diesem Fall die Patientenpopulationen so unterschiedlich sind, dass man den Vergleich nicht werten kann.

Was die gewählte Vergleichstherapie betrifft, haben wir uns sicherlich auf das beschränkt und auch auf das fokussiert, was man uns als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gesetzt hat. Deswegen haben wir das gewählt; nicht weil wir etwas ausschließen wollten, sondern wir sind der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt, die uns in einer sehr intensiven und auch guten Beratung durch dieses Haus gesetzt worden ist. Das ist keine Entschuldigung, sondern einfach eine Erklärung für das Vorgehen.

Ich persönlich kann subkutan/intramuskulär nicht kommentieren; da muss ich die Kollegen aus dem Haus fragen, ob sie dazu noch etwas sagen könnten. Aber, wie gesagt, was das Ergebnis der indirekten Vergleiche betrifft, ist der Punktschätzer, was die Morbidität betrifft, mit den direkten Vergleichen vergleichbar, die Intervalle sind eher kleiner. – Herr Schinzel, könnten Sie das ergänzen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schinzel, zur Bestätigung oder zum Dementi, bitte schön. Dann wäre ich dankbar, wenn auch ein Kliniker – Herr Professor Paar hat es angesprochen – seine Meinung kundtun könnte.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Zunächst einmal sind die Abstandsmaße, die verwendet worden sind, relative Risiken gewesen. Zur Einlassung von Herrn Kaiser muss man sagen, dass eine Halbierung oder Reduzierung eines Effekts um 50 Prozent einer Erhöhung eines Effekts um 100 Prozent entspricht. Das ist nicht symmetrisch. Symmetrisch ist es auf einer logarithmischen Skala. Ich würde diesem Auditorium gerne mitgeben: Ein Effekt in die eine Richtung von 50 Prozent Reduktion eines Risikos entspricht in der anderen Richtung einer Erhöhung eines Risikos um 100 Prozent.

Der zweite Punkt. Ich möchte kurz zu den Punkten Stellung nehmen, die zu den indirekten Vergleichen angemerkt worden sind. Es stimmt natürlich, dass sich zwischen den beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien einerseits und auch zu der placebokontrollierten Rebif-Studie andererseits Unterschiede im Design oder auch in der MS-Krankengeschichte ergeben. Es gibt da numerische Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika, das ist richtig. Aber ich hätte mir schon gewünscht, dass man sich vielleicht auch von der Ergebnisseite ansieht, wie gut die Ergebnisse aus den beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien zusammenpassen, wie homogen das ist, und dass man sich von der Ergebnisseite her die Konsistenz anschaut, wie gut der indirekte Vergleich zum direkten Vergleich passt. Wenn man sich darauf eingelassen hätte, hätte man gesehen, dass es Endpunkte gibt, bei denen das nicht so toll aussieht, aber das sind im Grunde genommen Endpunkte, bei denen man sich hätte überlegen können, dass man die Evidenz aus dem indirekten Vergleich unberücksichtigt lässt. Es gibt aber eine größere Zahl von Endpunkten, bei denen das gut passt, bei denen die beiden placebokontrollierten Studien gut zusammenpassen, bei denen die Konsistenz aus direktem und indirektem Vergleich gut ist. In diesen Fällen hätte ich mir eigentlich gewünscht, dass man diese Evidenz mit bewertet.

Es ist in der Tat so, dass das zum Beispiel für die überwiegende Zahl der Wirksamkeitsendpunkte gilt. In den Fällen, in denen diese Konsistenz gegeben ist, werden die Konfidenzintervalle durch Hinzunahme des indirekten Vergleichs deutlich kürzer als im direkten Vergleich allein. Das heißt, die Vergleichbarkeit der Medikamente kann mit sehr viel besserer Präzision beschrieben werden, wenn man die Evidenz aus dem indirekten Vergleich hinzunimmt. Das hat im Wesentlichen zwei Gründe. Der eine Grund ist, dass die Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, deutlich größer sind als TENERE, das hängt aber auch damit zusammen, dass diese Studien eine längere Laufzeit gehabt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schinzel. – Als Nächstes habe ich Herrn Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM):** Ich spreche als Vertreter der akademischen Neurologie, aber auch als Vertreter von Verbänden und Organisationen, die sich sehr damit auseinandersetzen, Empfehlungen oder Leitlinien herauszugeben, unter anderem als Vorstand im Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose und als ärztlicher Beirat der Patientenorganisation DMSG.

In dieser ganzen Diskussion muss man sagen, wir haben im MS-Feld die Problematik vieler Studien, aber sehr weniger Vergleiche, die man jetzt heranziehen könnte, um wirklich das Niveau der Evidenz zu bekommen, zu sagen, die Therapie mit soundso hohem Konfidenzin-

tervall ist besser, schlechter oder gleich gut. Das trifft uns bei Teriflunomid genauso wie bei vielen anderen Substanzen, die aktuell oder in Zukunft zu besprechen sind. Ich glaube, damit muss man leben, das ist ein methodisches Problem.

Ich will jetzt gar nicht direkte versus indirekte Vergleiche methodisch kommentieren. Fakt ist auf jeden Fall, man hat eine Situation mit einer definitiv wirksamen Substanz in zwei sehr robusten Phase-III-Studien, die mit zwei sehr robusten Endpunkten, nämlich Schubratenreduktion und Behinderungsprogression, in einer Größenordnung liegt, die man aus der Basistherapie kennt. Die Ausreißer nach oben oder unten kennen wir. Von daher würde ich mit der Gesamteinschätzung übereinstimmen, es ist von einer gleichwertigen Wirksamkeit auszugehen.

Zur Interpretation der TENERE-Studie muss man sagen: Vonseiten der Trialists – das sind die MS-Experten, die sich sehr mit methodischen Details auseinandersetzen – ist das eher eine ungewöhnliche Studie. Ich glaube, die Studie wäre überstrapaziert, wenn man sie zu sehr in Richtung der Wirksamkeit interpretiert. Eine gewisse Aussagekraft bietet die Studie aber beim komparativen Nebenwirkungsspektrum. Das geht jetzt wieder in Richtung nicht der Gleichwertigkeit der Wirksamkeit, sondern der Vorteile der Substanz. Da würde man als Trialist jetzt sagen: Die TENERE-Studie überzeugt nicht, was die vergleichende Wirksamkeit angeht, auch weil der Endpunkt nicht entsprechend gewählt wurde, sie kann uns aber einiges im Prinzip zeigen, was das komparative Nebenwirkungsspektrum angeht. Das ist nicht außer Acht zu lassen.

In summa denke ich, man kann jetzt noch relativ lange über die Zahlen spekulieren, man wird keine Antwort finden, ob Teriflunomid theoretisch besser oder schlechter ist, und wird dies auch aus den Vergleichen nicht besser hinbekommen, weil die Studie so nicht existiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Als Nächstes habe ich Frau Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Ich möchte den Punkt adressieren, dass wir bei dem indirekten Vergleich nicht alle Studien verwandt haben. Das zielt darauf ab, dass wir von der Beratung her kommend das Ergebnis hatten, dass wir Teriflunomid entweder gegen Interferon beta-1a oder -1b oder gegen Glatirameracetat vergleichen können. Beide Arzneimitteltherapien seien als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Bei Interferon beta-1a unterscheidet man noch einmal eine intramuskulär und eine subkutan gespritzte Form. Diese Empfehlung für den Vergleich entspricht im Prinzip dem Vorgehen bei Fingolimod, ebenfalls in der Indikation MS, wo man ebenfalls dem pharmazeutischen Unternehmer anheimgestellt hat, entweder gegen Interferon beta-1a oder -1b oder gegen Glatirameracetat zu vergleichen. Damals hat sich der pharmazeutische Unternehmer im Prinzip spiegelverkehrt entschieden, gegen Avonex – das ist das intramuskulär gespritzte Präparat – zu vergleichen. Wir haben uns gegen Rebif – das subkutan gespritzte Präparat – verglichen. Das IQWiG ist diesem Vorgehen damals gefolgt. Auch der G-BA ist diesem Vorgehen damals gefolgt und hat nicht gesagt, dass in diesem Vergleich auch Rebif hätte verglichen werden müssen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Malack.

**Frau Malack:** Ich habe mir ehrlich gesagt die Frage gestellt, wenn Sie sich schon die Mühe machen, gegen einen aktiven Komparator zu vergleichen, warum Sie die primären Endpunkte so gewählt haben, wie Sie sie gewählt haben. Man hätte durchaus eine ganz normale

Nichtunterlegenheitsstudie machen können und die Schubrate und die Krankheitsprogression als primäre Endpunkte wählen können, um dann auch dazu die Aussagen treffen zu können, wie es mit der Nichtunterlegenheit aussieht. Dies ist das, was wirklich alle interessiert. Zum anderen stellt sich natürlich die Frage, wenn ich die Gleichwertigkeit nicht nachgewiesen habe, wie aussagekräftig dann Vergleiche bezüglich der Nebenwirkungen sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Rosin.

**Herr Dr. Rosin (Sanofi):** Warum haben wir nicht andere Endpunkte gewählt? Ich möchte mich nicht wiederholen, aber wir haben jetzt schon mehrmals über die beiden Phase-III-Studien gesprochen. Da haben wir diese Endpunkte gewählt. Wir wollten ein komplementäres Studiendesign mit einem direkten Vergleich mit einer möglichst klinischen Definition eines primären Endpunkts wählen, um da zu zeigen, dass es eine Überlegenheit gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schinzel noch zur Ergänzung.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Ich würde dazu gerne etwas ergänzen. Es gibt von der EMA Guidelines, wie Studien bei der MS durchgeführt werden sollten. Wenn man die aktuelle Version studiert, so stellt man fest, dass die EMA als primären Ansatz die Überlegenheitsstudie sieht. Sie erwähnt zwar Nichtunterlegenheitsstudien, sagt aber gleichzeitig, dass zum Beispiel bei der Schubrate der Effekt der etablierten Standards relativ gering ist. Wenn Sie eine Nichtunterlegenheitsstudie planen, müssten Sie zwischen dem Effekt von Standard und dem Effekt von Placebo noch die Nichtunterlegenheitsschranke dazwischenschieben. Die EMA argumentiert dann, dass das Studien in einer Größenordnung ergibt, dass man gleich Überlegenheitsstudien machen kann. Das war für uns der Ausgangspunkt, gleich eine Überlegenheitsstudie zu machen. Der kombinierte Endpunkt hat einerseits unsere Erwartungshaltung einer besseren Wirksamkeit repräsentiert, andererseits unsere Erwartungshaltung bezüglich einer besseren Verträglichkeit. Im ersten Punkt sind unsere Erwartungen nicht erfüllt worden. Das hat im Endeffekt dazu geführt, dass wir in diesem kombinierten primären Endpunkt keine Überlegenheit zeigen konnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Malack.

**Frau Malack:** Wenn ich den kombinierten Endpunkt richtig verstanden hab, so ist es der Abbruch aufgrund egal welchen Vorkommnisses, also auch aufgrund von Nebenwirkungen. Das ist nicht wirklich ein Nachweis der Wirkung eines Präparats. Daher ist der Vergleich der Wirksamkeit dahin gehend nicht gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Es ging in der TENERE-Studie um Effectiveness, im Endeffekt um die Wirksamkeit im Sinne des praktischen Alltags, nicht nur die klinische Wirksamkeit bezüglich Schüben oder der Verlangsamung der Behinderungsprogression, und es ging auch darum, inwieweit Patienten einfach bei der Therapie bleiben, ob sie therapieadhärent sind, ob sie irgendwann aufhören. Es war nicht nur das Abbrechen der Therapie wegen Nebenwirkungen oder wegen eines Schubes, sondern ein Abbrechen aus jedwedem Grund wurde dort mitaufgenommen. Das heißt, auch die Therapiezufriedenheit ging dort mit ein. Dies ist sehr unterschiedlich zu der Studie, die eben erwähnt wurde, die Vergleichsstudie

Fingolimod gegen Avonex, bei der meines Wissens der primäre Endpunkt die Schubratenreduktion war, bei der es um eine Überlegenheit bezüglich der Schubratenreduktion ging, während hier eine Überlegenheit versus des Therapieversagens, des Beendens der Studie aus jedwedem Grund oder definiert als Auftreten eines Schubs gesetzt war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Erneute Nachfrage, Frau Malack.

**Frau Malack:** Wäre es dann nicht zielführender gewesen, als primären Endpunkt die Schubrate zu nehmen und als sekundären Endpunkt, den man auch ausreichend powert, den, den Sie jetzt als primären Endpunkt gewählt haben?

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Es wäre jetzt schön, wenn wir die Daten hätten, dass Teriflunomid wirksamer ist als Interferon. Aber ich denke, dass man bei der Datenlage damals einfach gesehen hat, dass wir in einem ähnlichen Bereich sind. Das heißt, wir hätten diese Studie nicht durchzuführen brauchen, weil wir eine Überlegenheit von Teriflunomid gegenüber Interferon beanspruchen. Wir sagen erst einmal: Wir sind auf dem Wirksamkeitsniveau, was die Schubratenreduktion und die Behinderungsprogression angeht, und wir haben Vorteile in der Verträglichkeit, in der Therapieakzeptanz. Das ist die Stärke von Teriflunomid. Wir nehmen nicht in Anspruch, dass wir wirksamer sind als die bestehenden Basistherapeutika.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar, dazu.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Im Nachhinein, Frau Malack: Ja. Wenn Sie die Frage heute so stellen und man die Ergebnisse dieser Studie kennt, haben Sie recht. Im Nachhinein wäre es auch für den heutigen Tag besser gewesen, wenn das so herum gelaufen wäre. Das war aber damals nicht absehbar. Ich finde sehr gut, wie die Diskussion es jetzt herausgearbeitet hat. Der derzeitige Stand innerhalb der Entwicklung bei uns in der Firma war, dass man – das haben wir hier diskutiert – durch die beiden Phase-III-Studien, die wir hier auch schon zitiert haben, von dieser im Großen und Ganzen vergleichbaren Wirkung gegenüber Interferon ausgegangen ist. Dies wurde gerade auch von klinischer Seite gesagt. Man hat dann versucht, in diesem kombinierten Endpunkt den Vorteil gegenüber Interferon zu zeigen. Aber im Nachhinein wäre eine Trennung natürlich besser gewesen, keine Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben jetzt Herrn Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (Charité):** Auch ich möchte noch auf die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen eingehen. Die TENERE-Studie war gut repräsentativ für ein typisches MS-Klientel, das man mit solchen Medikamenten auch im Alltag behandeln würde, die in der Studie gegeben wurden. Auch die für Rebif berichteten Nebenwirkungen waren sowohl von der Qualität als auch von der Quantität her das, was man aus früheren Studien her kannte und im Übrigen auch aus dem klinischen Alltag kennt. Wenn man sich die Daten einmal ganz genau anschaut, dann sieht man, dass knapp 10 Prozent der Patienten wegen Rebif-assoziiertem Nebenwirkungen entweder mit der Injektion oder mit grippeartigen Nebenwirkungen aus der Studie herausgegangen sind. Das war sehr viel häufiger, als dass Patienten wegen der typischen Teriflunomid-Nebenwirkungen wie Alopezie oder Diarrhö aus der Studie herausgegangen sind; das darf man nicht außer Acht lassen.

Das Problem des IQWiG-Kommentars aus Sicht des Klinikers, der – das will ich hier einmal sagen – auch tatsächlich Patienten betreut, ist, dass Äpfel mit Birnen verglichen werden. Zur Frage der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen werden auf der einen Seite Alopezie und Diarrhö gegen grippeartige Nebenwirkungen, Fatigue und Injektionsreaktionen gegeneinander aufgerechnet, und das entspricht einfach nicht dem klinischen Alltag. Man muss auch berücksichtigen, dass die Studiendaten, die wir haben, in etwa zwei Jahre abdecken, dass aber sehr viele Patienten zum Teil über einen deutlich längeren Zeitraum Interferone spritzen, subkutan oder intramuskulär, und dass sich die Probleme gerade mit den Hautreaktionen über die Zeit summieren, wenn nicht potenzieren, sodass sie in einer Zweijahresstudie gar nicht adäquat abgebildet werden können. Was wir im täglichen Alltag hören, ist, dass viele Patienten sagen: Ich spritze seit fünf Jahren Rebif – oder von mir aus auch Avonex oder ein anderes Präparat –, ich finde nichts mehr an der Haut, wo ich hineinspritzen könnte, jede Spritze kostet mich eine Überwindung.

Jetzt einen kleinen Link zum Thema Adhärenz, weil das vorhin schon anklang. Es gibt eine sehr schöne internationale Arbeit auch mit Beteiligung von deutschen Kollegen. Die haben knapp 3.000 MS-Patienten befragt, das war in der vororalen Ära, also bevor das Gilenya auf den Markt kam, 2011 im *European Journal of Neurology* publiziert. Die haben Patienten gefragt, warum sie die Therapieadhärenz aufgegeben haben bzw. nicht mehr adhären waren. Die Adhärenzrate ist bei chronischen Erkrankungen – das wissen die meisten, denke ich – leider sehr schlecht. Auch bei der Multiplen Sklerose gibt es hohe Nichtadhärenzraten. Wir wissen auch, dass das ein Problem gerade bei Medikamenten ist, die zum Teil Zehntausende Euro Therapiekosten pro Jahr verursachen. Der zweithäufigste Grund, warum Patienten nicht mehr adhären waren, waren eben Probleme mit den Injektionen, das muss man ganz klar sagen, das war zwischen 30 und 40 Prozent, je nachdem, welches Präparat man betrachtet hat.

Jetzt noch einen Schritt weiter. Ich denke, jeder hier im Raum sollte sich selber fragen, wenn er in der Situation wäre, sich zwischen einem Präparat entscheiden zu müssen, dass er dreimal die Woche oder sogar täglich spritzen muss, und einem oralen Präparat, wie er sich dann entscheiden würde. Noch einmal, weil vorhin die Frage aufkam, wie repräsentativ die Studiendaten für die Klientel der MS-Patienten waren, die wir im Alltag mit solchen Medikamenten behandeln würden. Da muss man ganz klar sagen, man würde sicherlich keinen MS-Patienten mit einem EDSS von über 5 mit Teriflunomid behandeln, sicher nur in Ausnahmefällen, weil wir aufgrund dessen, was wir über die Erkrankung wissen, einfach glauben, dass eine frühe antientzündliche, eine frühe immunmodulatorische Therapie, sei es mit Teriflunomid oder anderen Präparaten, der richtige Weg ist – das haben sehr viele Studien gezeigt – und nicht der Einsatz eines solchen Präparates bei Patienten, die erheblich gehbehindert oder vielleicht rollstuhlpflichtig sind. Dies muss man in der Gesamtdiskussion berücksichtigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Paul. – Herr Lang.

**Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm):** Ich bin niedergelassener Neurologe aus Ulm, habe in Ulm eine große Praxis mit 600 und mehr Patienten pro Quartal. Ich bin wirklich jemand, der in der Versorgung drinsteckt. Ich wollte die Ausführungen von Herrn Professor Wiendl und Herrn Professor Paul ergänzen. Professor Wiendl hat schon grundsätzlich auf die Studien hingewiesen. Ich möchte betonen, dass der Punkt der Patientenzufriedenheit,

der in der TENERE-Studie herausgekommen ist, etwas ganz Wesentliches für die Langzeitadhärenz ist. Wir haben aus den genannten Gründen, auch des Spritzens, einfach eine bessere Adhärenz. Wir setzen dieses Medikament in den frühen Stadien der Erkrankung ein und hoffen, dass wir langfristig die Patienten auf Therapie halten können. Wir werden den Patienten nicht gerecht, wir werden unserem ärztlichen Anspruch nicht gerecht, wenn wir tatsächlich nur grippeähnliche Symptome oder Injektionsreaktionen gegen Alopezie oder Diarrhö aufwiegen, zumal Alopezie und Diarrhö wohl vorübergehende Dinge sind, wie wir aus der bisherigen Erfahrung, aus der Studie, wissen. Ich denke, die Patientenzufriedenheit bildet sich in der Nutzenbewertungsverordnung ab, weil sie in der Fassung von 2013 klar erwähnt, dass der Nutzen eines Arzneimittels auch die Verringerung von Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität ist. In der IQWiG-Bewertung ist, wie ich sehe, die Patientenzufriedenheit gar nicht berücksichtigt. Dies ist meines Erachtens falsch. Es muss so sein, dass wir darauf achten, alles zu tun, um die Patienten langfristig unter Therapie zu halten, und das können wir mit einem relativ nebenwirkungsfreien oder einem nebenwirkungsarmen Medikament, wie es Aubagio zu sein scheint, wirklich besser bewerkstelligen, vor allem auf lange Sicht der Therapie. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Lang. – Herr Vöcking, bitte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich habe zunächst eine Frage an Sanofi, die geht aber dann ein Stückchen weiter in Richtung IQWiG. Frau Sommer, Sie hatten eben den Bogen zur Nutzenbewertung von Fingolimod geschlagen. Ich habe der schriftlichen Stellungnahme entnommen, dass Sanofi die Frage der Methodik sehr kritisch sieht, inwieweit man von der Nutzenbewertung von Fingolimod abweicht. Mich würden ein, zwei, drei Punkte interessieren, wo Sie kritische Ansatzpunkte sehen, und mich würde dann eine Erwiderung vom IQWiG interessieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Der erste Punkt. Novartis hat sich bei Fingolimod damals auch beraten lassen. In der Beratung wurde für die dritte Gruppe der Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen MS Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie gesetzt. Man hat sich dann, da die direkte Evidenz vorlag, entschieden, Avonex als Vergleichstherapie zu wählen, weil man eine Studie für den direkten Vergleich hat, und hat damals nicht Rebif-Daten mit in den Vergleich eingefügt. Das ist für uns schon spiegelbildlich zu unserem Vorgehen; wir hatten auch die Auswahl zwischen zwei Arzneimitteltherapien, Interferon beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat, und wir haben uns aus der Gruppe der Interferone das Rebif gewählt, da wir auch da eine direkte Evidenz hatten. Da sehen wir einen Unterschied in der Vorgehensweise.

Auch bei einem anderen Punkt ist mir beim Vorgehen des IQWiG eine Abweichung aufgefallen. Wir haben in der TENERE-Studie auch die Fatigue als einen wichtigen Morbiditätsendpunkt untersucht. Wir haben da keinen Vorteil gegenüber Interferon darstellen können, aber Fatigue ist für uns erst einmal ein Symptom der Multiplen Sklerose, und die Skala, die eingesetzt wurde, ist keine Lebensqualitätsskala. Wir haben das in der Stellungnahme jetzt nicht direkt adressiert. Das IQWiG ist bei der Bewertung des Novartis-Dossiers aber anders vorgegangen. Da hat man Fatigue als Morbiditätsendpunkt und nicht als Lebensqualitätspunkt genommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann vielleicht zunächst auf die letzten Punkte eingehen. Zur Fatigue. Sie haben das mit einem anderem Instrument erhoben, und Sie haben das in Ihrer Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, verursacht durch das Symptom Fatigue, erhoben, das heißt, Sie haben ein anderes Erhebungsinstrument. Deswegen haben wir das in der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet und bei Fingolimod eben dem anderen Symptom zugeordnet. Sie haben unterschiedliche Instrumente verwendet.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Es war in beiden Fällen die Fatigue Impact Scale.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann schauen wir uns das beide noch einmal an. – Das andere, was ich sagen wollte, bezieht sich auf das, was Herr Paul eben gesagt hat. Herr Paul hat eben gesagt, es brechen viele Patienten auch wegen der grippalen Effekte ab, nur wenige wegen Alopezie. Wenn man sich die direkt vergleichende Studie anschaut, hat man hier folgende Situation. Sie haben fünf Prozent der Patienten, die unter Interferon wegen grippaler Infekte abbrechen, und drei Prozent der Patienten, die wegen Alopezie abbrechen. Sie haben hier keinen Unterschied wegen dieser beiden Dinge. Sie haben insgesamt keinen Unterschied bezüglich des Behandlungsabbruchs zwischen diesen beiden Therapien. Sie haben also nicht den postulierten Unterschied aus der direkt vergleichenden Studie.

Wenn Sie sagen, das wird mit Fatigue aufgewogen: Wir wiegen hier nichts mit Fatigue auf, weil es bei Fatigue überhaupt keinen Unterschied, keinen Vorteil für eine der beiden Therapien gibt. Vielmehr ist das, was man hier sieht, dass es bestimmte unerwünschte Ereignisse auf der einen Seite gibt und andere unerwünschte Ereignisse auf der anderen Seite.

Zur Frage – da muss ich auf Herrn Schinzel zurückkommen –: Kann man hier tatsächlich von einer ähnlichen Wirksamkeit ausgehen? Sie haben eben gesagt, 50 Prozent ist etwas anderes als 200 Prozent, das kann ich völlig verstehen. Aber genau bei dem Punkt, auf den ich eingegangen bin, Patienten mit mindestens einem Schub, haben Sie folgende Situation: Sie haben maximal 114 oder 115 Prozent, wenn Sie das so wollen, Ergebnis für Teriflunomid, aber 267 Prozent zuungunsten von Teriflunomid. Das habe ich jetzt einfach einmal normiert. Sie drehen einfach die 0,87 um, dann sind Sie bei 115 Prozent, und es bleiben auf der anderen Seite die 267 Prozent. Das heißt, Sie haben hier schon ganz deutlich eine Richtung zuungunsten von Teriflunomid. Leider ist das auch genau derjenige Wirksamkeitsendpunkt, den Sie aus den indirekten Vergleichen überhaupt nicht ableiten können, weil Sie die Daten dazu nicht haben. Dieses Problem können Sie mit den indirekten Vergleichen leider überhaupt nicht adressieren.

Abschließend zu Herrn Paul: „Selber entscheiden“, ich weiß nicht, ob das bei solchen Diskussionen hilft. Jetzt könnte man natürlich auch antworten: Na ja, ich nehme das, was die bestbelegte Therapie ist. – Insofern muss man da zurückhaltend sein, ob die Frage an einzelne Personen, was sie denn selber machen würden, tatsächlich das Ergebnis bestimmen kann, zumal der Gesetzgeber gesagt hat: auf Basis der vorhandenen Evidenz mit einer Wertung dann im Gemeinsamen Bundesausschuss.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Paar sofort dazu.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Herr Kaiser, es ist gut, dass wir das jetzt direkt diskutieren. Ihre Saldierung, die im Prinzip zum Ergebnis führt, ist offensichtlich auch durch Effektivität getrieben, oder habe ich das jetzt falsch verstanden? Von den Nebenwirkungen her habe ich es nicht verstanden. Es ist zweimal die Vermeidung „beträchtlicher“ Nebenwirkungen, einmal kommt „beträchtlich“ und „gering“ hinzu. Aber ich habe Ihrem letztem Satz entnommen, Sie saldieren da doch offensichtlich wieder etwas „es könnte auch etwas schlechter sein“ hinein, oder habe ich das falsch verstanden?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie sehen in unserer Bewertung, wie wir die Dinge aufgeschrieben haben. Sie haben am Anfang den Begriff „Zahlenspiel“ benutzt. Sie können natürlich noch ein ganz anderes Zahlenspiel benutzen, weil Sie auch in Ihren Dossiers immer sagen, sie folgen der Methodik des IQWiG nicht. Sie haben bei Teriflunomid auch noch einen Nachteil bezüglich Übelkeit und Erbrechen. Das haben wir überhaupt nicht berücksichtigt. Jetzt können Sie natürlich einfach zählen: dreimal Nebenwirkungen zuungunsten von Teriflunomid und zweimal Nebenwirkungen zugunsten von Teriflunomid, damit haben Sie einen geringeren Nutzen von Teriflunomid. Das ist alles nicht sachgerecht. Insgesamt muss man sich doch anschauen: Was steckt eigentlich an Ergebnissen in dieser Studie? Sie sehen keinen Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und insgesamt bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Sie sehen keinen Unterschied bei den Therapieabbrüchen, Sie sehen auf der einen Seite etwas, Sie sehen auf der anderen Seite etwas. Ihr Postulat im Dossier und auch heute ist: Sie haben eine gleichwertige Wirksamkeit. Wir stellen auf Basis der Daten in Frage, dass Sie das haben. Aber ganz wesentlich ist natürlich, dass wir keinen wesentlichen Unterschied bezüglich Nebenwirkungen sehen. Da sehen wir keinen Vorteil.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ihre Frage ist eindeutig beantwortet worden, Herr Paar?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ja, sie ist eindeutig beantwortet. Ich denke, es ist gut, dass es jeder noch einmal gehört hat. Es geht hier jetzt nämlich nicht nur um das Saldieren von Nebenwirkungen, sondern – Sie haben es gerade gesagt – Sie sagen, es ist nicht irgendwo die Gleichwertigkeit nachgewiesen. So haben Sie es gerade gesagt, oder ich habe es völlig falsch verstanden?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, wenn Sie es noch einmal relativieren möchten, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe das im Zusammenhang damit gesagt, dass Sie postulieren, dass Sie Gleichwertigkeit haben. Der G-BA entscheidet letztendlich, wie er mit der Situation, dass die Gleichwertigkeit aus unserer Sicht nicht nachgewiesen ist, umgeht. Entscheidend ist für uns – auch das habe ich eben gesagt; das haben Sie jetzt gerade nicht mehr gesagt –, dass wir insgesamt bei den Nebenwirkungen keinen Unterschied sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Karl.

**Herr Karl:** Noch einmal zu dem indirekten Vergleich. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie die Daten aus dem indirekten Placebo- und Verumvergleich mit TENERE-Daten gepoolt. Was stand da für eine Rationale dahinter, und was kommt heraus, wenn man das

separat ausgewertet, also nur die Daten der für den indirekten Vergleich herangezogen Studien?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schinzel, bitte.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Die Überlegung bei uns war die folgende: Wenn Sie die TENERE-Studie, weil das von der Fallzahl eine kleinere Studie ist, außen vor lassen, ist doch die Frage: Was würde jeder hier im Raum tun, um sich einen Eindruck zu verschaffen, ob die Wirksamkeiten vergleichbar sind? Was man sich anschauen würde, ist: Wie ist der Nettoeffekt von Teriflunomid im Vergleich zu Placebo in diesen beiden Studien? Und man würde sich anschauen: Wie ist der Nettoeffekt von Rebif im Vergleich zu Placebo? Da gibt es diese eine Studie PRISMS. Dann schaut man sich halt an, wie diese beiden Nettoeffekte nebeneinander dastehen, und kommt dann vielleicht zu der Aussage, das eine hat ein bisschen mehr Effekt, oder das andere hat ein bisschen mehr Effekt. Wenn Sie diese beiden Nettoeffekte miteinander vergleichen, wenn Sie so wollen, verrechnen, sind Sie da, wo auch der indirekte Vergleich endet. Etwas anderes geschieht beim indirekten Vergleich nicht. Es ist kein Hexenwerk, sondern es ist in der Situation, so wie wir es verwendet haben, die Gegenüberstellung der beiden Nettoeffekte. Der letzte Schritt war dann eben, sich bei dem, was bei dem indirekten Vergleich herauskommt, anzuschauen: Wie konsistent, wie stimmig passt das zu dem Ergebnis von TENERE? Wie ich vorhin schon gesagt habe, ist es so, dass der indirekte Vergleich, weil er auf deutlich mehr Patienten basiert, eben zu kürzeren Konfidenzintervallen kommt. Das heißt, Sie können im indirekten Vergleich die relative Wirksamkeit dieser beiden aktiven Substanzen enger fassen, enger beschreiben, und dann werden die Konfidenzintervalle deutlich kürzer. Um es an der jährlichen Schubrate festzumachen: Das Konfidenzintervall auf der logarithmischen Skala – das ist die, die für relative Risiken relevant ist – schnurrt auf ein Drittel seiner Länge zusammen, enthält immer noch die 1, und das war für uns Anlass, zu sagen: Wir können aus diesem indirekten Vergleich eine Evidenz für eine nahezu vergleichbare Wirksamkeit ziehen.

Es ist schon richtig, was hier wiederholt gesagt wurde. Weder Herr Kaiser noch ich wissen, was herauskäme, wenn wir eine Studie mit 5.000 oder 10.000 Patienten machen würden, welches der beiden Präparate sich am Ende als wirksamer erweisen würde. Das ist offen. Da kann man über Konfidenzintervalle philosophieren. Aber solange die Konfidenzintervalle die 1 enthalten, sind beide Ergebnisse, Vorteil für Teriflunomid oder Vorteil für Rebif, denkbar. Ich finde es schade, dass man die Evidenz aus dem indirekten Vergleich, die es ermöglicht, diese Gleichwertigkeit sehr viel besser oder präziser zu fassen, nicht verwendet hat, weil man Unterschiede in bestimmten die MS-Geschichte betreffenden Charakteristika dieser Studien sieht. Ich finde es eigentlich nicht angemessen, dass man dann so fundamentalistisch sagt: Dieses Zeug gucken wir uns überhaupt nicht an. – Man hätte sich von der Ergebnisseite her durchaus ansehen können: Wie gut passen diese beiden placebokontrollierten Teriflunomid-Studien zusammen, wie gut passt das Ergebnis von direktem und indirektem Vergleich zusammen? In den Fällen, wo das nicht gut zusammenpasst, habe ich volles Verständnis dafür, dass man sagt: Das bringt keine zusätzliche Evidenz. Aber da, wo es gut passt, zum Beispiel bei der jährlichen Schubrate, hätte ich mir schon gewünscht, dass man diese Evidenz mitberücksichtigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schinzel. – Herr Karl, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Herr Mäurer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):** Ich bin mit der Antwort fast ein bisschen spät, weil ich auf Frau Malack wegen des Endpunkts der TENERE-Studie antworten wollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir haben das aber im Wortprotokoll. Das ist schon okay.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):** Alles klar. – Ich habe mich, das muss ich ganz klar sagen, über den Endpunkt „Zeit bis zum Therapieversagen“ gewundert. Das ist ungewöhnlich, das haben wir bisher auch nicht gehabt. Dieser Punkt ist aber, wenn man es genau nimmt, praktisch gar nicht so irrelevant. Ich denke, gerade für den Versorger ist es tatsächlich relevant, ob Patienten die Therapie weiterführen. Dies gilt vor allen Dingen bei uns im Flächenstaat Baden-Württemberg. Die Patienten verlassen häufig die spezialärztliche Versorgung und gehen dann zum Hausarzt. Von daher ist schon relevant, ob die Therapie mit irgendwelchen Medikamenten abgebrochen wird. Sie können etwas noch so Wirksames haben, wenn es nicht genommen wird, kann es auch nicht wirken. Von daher finde ich diesen Endpunkt zur Bewertung eigentlich in Ordnung.

Es ist schade, dass die TENERE-Studie jetzt so im Fokus des Interesses steht. Ich muss mich da Herrn Wiendl anschließen. Die Studie wird das, was Sie versuchen zu beantworten, nie hergeben. Für uns als Praktiker ist es eine Studie, die allenfalls eine Hausnummer liefern kann, dass man sagen kann: Gut, im praktischen Vergleich, mit einem praktisch relevanten Endpunkt, schneidet sie nicht schlechter ab als das, was wir etabliert haben und was man sicherlich auch zugutehalten muss. Man hat sich mit Rebif 44 µg mehr oder weniger den stärksten Konkurrenten herausgesucht. Es ist anerkanntermaßen so, dass die PRISMS-Studie, die dahintersteht, eine der bestgemachten Studien ist, auch das Patientenbegleitprogramm von Rebif sehr gut ist. Wenn man also dagegen bestehen kann, ist es durchaus von Relevanz in der Praxis. Ich denke, man kann die Studie grundsätzlich dazu nutzen, um die praktische Anwendung von Teriflunomid vorwegzunehmen. Aber sich jetzt so lange über exakte Wirksamkeitsvergleiche mit Konfidenzintervallen zu unterhalten, finde ich fast übertrieben. Auch die Saldierung von Nebenwirkungen ist aus meiner Sicht problematisch, denn mir fehlt da methodisch der Wertigkeitsfaktor. Ich hätte mir eigentlich gewünscht, dass das IQWiG aus der Praxis heraus Nebenwirkungen mit einem Zielgewichtungsfaktor gegeneinander vergleicht. Es letztlich eins zu eins zu vergleichen, da tut sich der Praktiker immer schwer. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Auch ich springe jetzt ein ganzes Stück zurück. Ich habe eine Frage an Frau Dr. Sommer, ob ich etwas richtig verstanden habe, und eine Frage bezüglich einer Äußerung an Herrn Dr. Schinzel. Das eine bezieht sich auf die Aussage, die Sie gemacht haben, wenn ich das richtig verstanden habe, dass kein Unterschied bezüglich des Behinderungsprogresses zu sehen wäre. Ich wollte bloß fragen, ob Sie die Studie, in diesem Fall die direkte Vergleichsstudie, als lang genug erachten, um darüber überhaupt eine Aussage zu machen.

An Herrn Dr. Schinzel hätte ich die andere Frage. Es ging jetzt immer hin und her, Frau Gundert-Remy hat es ganz am Anfang schon angesprochen. Es ging um die Frage, ob man etwas dazu sagen kann, dass hier die Wirksamkeit vergleichbar ist. Ob Sie einfach, damit es noch einmal plastischer wird, ebenfalls bezogen auf die direkte Vergleichsstudie – es ist nun einmal der höchste Standard, den wir haben –, da einmal sagen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass wir sagen, der Behandlungseffekt wäre ähnlich, wenn wir sagen, er ist ähnlich – ich bin immer einmal vorsichtig; keine Gleichheit –, obwohl es nicht der Fall ist, wie hoch da die Fehleinschätzung maximal sein kann, einfach dass man einmal eine Vorstellung hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Sommer, bitte.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Ich beginne mit der Frage, inwieweit die TENERE-Studie lange genug lief, um Aussagen zur Behinderungsprogression zu machen. Dazu muss man wissen, dass die Behinderungsprogression bei den Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, sehr langsam voranschreitet und die EMA dort auch vorgibt, dass man normalerweise Zweijahreszeiträume betrachten sollte, um wirklich auswertbare Aussagen zu machen. Wenn Sie ein Patientenkollektiv haben, das sich jetzt sehr schnell schlecht entwickelt, haben Sie da vielleicht die Chance, in einem kürzerem Zeitraum Effekte zu sehen. Die Behinderungsprogression bei Teriflunomid ist in zwei placebokontrollierten Studien signifikant besser oder langsamer verlaufen als bei den placebobehandelten Patienten. Das ist bisher einzigartig, weil bei allen anderen Präparaten, den Interferonpräparaten, das Bild viel unterschiedlicher ist. Alle haben eine Effektivität auf die Schubrate, aber nicht jeder hat wirklich eine Effektivität für die Behinderungsprogression nachgewiesen. Dasselbe gilt auch für Glatirameracetat. Da steht sogar in der Fachinformation, dass keine Effektivität bei der Verlangsamung der Behinderungsprogression nachgewiesen wurde.

Für die konkrete Frage, inwieweit die TENERE-Studie dazu geeignet ist: Es war eine retrospektive Auswertung, es wurde nicht vorher geplant, die Behinderungsprogression zu untersuchen. Nichtsdestotrotz steht dieses Ergebnis erst einmal im Raum. Aber das ist wie bei allen anderen Endpunkten bei einer Studie auch, die nicht primärer Endpunkt waren. Sie war nicht daraufhin gepowert, und dann müsste man das als Hypothese für die nächste Studie nehmen, die das dann tatsächlich zeigt. Das ist ein weiterer Anhaltspunkt in der Gesamtchau der Daten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich hatte jetzt konkret nach der Dauer gefragt. Nicht geplante Post-hoc-Analyse, okay. Könnte man von der Dauer überhaupt eine Aussage machen, selbst wenn es eine geplante Analyse gewesen wäre? Sie hatten eben auf die placebokontrollierten Vergleiche abgehoben. Das beurteilen wir hier nicht. Könnten Sie von der Studiendauer aus dieser Studie überhaupt irgendeine Aussage machen?

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Was ist jetzt ganz konkret für Sie die „Studiendauer“? Die Studiendauer war ja so angelegt, dass der letzte eingeschlossene Patient 48 Wochen behandelt werden sollte, wobei der erste eingeschlossene Patient – jetzt aus dem Kopf heraus – ungefähr 150 Wochen dabei war. Ich kann es so pauschal nicht beantworten.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Also eher vorsichtig.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Nicht vorsichtig. Die Vorgabe der EMA für die MS ist zwei Jahre.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schinzel.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, interessiert Sie, was bezüglich der indirekten Evidenz herauskommt. War das Ihre Frage?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Nein. Bezüglich, was hier immer wieder angesprochen wurde, der Frage, ob man aus dem direkten Vergleich – nicht dem indirekten Vergleich – irgendeine valide Aussage machen kann, dass die Wirksamkeit in der Größe vergleichbar ist. Es wurde öfter gesagt und auch öfter angesprochen, dass die Studie eine Überlegenheitsstudie war und insofern eigentlich keine Aussage möglich ist. Ich wollte einfach noch einmal fragen, ob Sie sagen können, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, wenn man das maximal zugrunde legt, dass man sagt, da ist eine vergleichbare Wirksamkeit, obwohl da keine ist, einfach in Prozent, also wie hoch die Fehlerwahrscheinlichkeit maximal ist, wenn man aus dieser Studie irgendetwas zu einer Vergleichbarkeit ableitet.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Eine Prognose, wie eine sehr große Studie ausgehen würde, sagen wir, 5.000 gegen 5.000 Fälle auf Grundlage der TENERE-Studie, ist nicht möglich. Da kommen wir auf diesem Sektor nicht weiter. Ich kann es nur wiederholen. Ob eine sehr große Studie mit einem Vorteil für Teriflunomid oder aber für Rebif ausgehen würde, ist völlig offen. Das kann hier im Raume meines Erachtens keiner beantworten. Wir können – das habe ich wiederholt ausgeführt –, wenn wir uns auf den indirekten Vergleich einlassen, den Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungen sehr viel enger eingrenzen, als wir das aufgrund der TENERE-Studie alleine können.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Beantwortet meine Frage nicht, aber ich habe mich scheinbar nicht deutlich genug ausgedrückt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Auch ich habe es so genau nicht verstanden, das muss ich ehrlich sagen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Fehler erster Art da ist!)

Herr Paar hat es verstanden.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich habe es, glaube ich, verstanden, ich weiß aber nicht, ob ich es jetzt richtig beantworte. Meine Antwort ist, dass ich das, was Sie mich fragen, statistisch nicht messen kann. Wahrscheinlich ist eine Antwort wie fifty-fifty richtig. Das ist genau das, was Herr Schinzel gerade gesagt hat. Das ist so nicht gedacht und auch nicht geplant gewesen. Es ist allenfalls hypothesengenerierend. Wir haben es jetzt ausgetauscht. Ich habe auch einleitend so formuliert und gesagt, keiner von uns weiß, ob es besser oder schlechter ist. Wir haben jetzt auch ausdiskutiert, dass die indirekten Vergleiche dafür sprechen könnten, wenn man sie sich anschaut, dass es vergleichbar ist. Das ist das, was wir gesagt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller ist damit zufrieden. – Herr Professor Paul.

**Herr Prof. Dr. Paul (Charité):** Ich möchte zu Herrn Kaiser etwas sagen und an das anknüpfen, was Herr Mäurer sagte. Ich bin nach wie vor der Meinung, dass es nicht statthaft ist, bezüglich der Nebenwirkungen einfach Alopezie und Diarrhö gegen grippeartige Nebenwirkungen und Injektionsreaktionen aufzurechnen, dann, wenn man die Patientenperspektive berücksichtigt. Möglicherweise hat das IQWiG Patientenbefragungen durchgeführt, die klar ergeben haben, dass aus Patientensicht diese Nebenwirkungen als gleichwertig zu betrachten sind. Dann würden mich diese Daten interessieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die hat es nicht durchgeführt. Insofern werden die Daten nicht vorgelegt.

**Herr Prof. Dr. Paul (Charité):** Die Rationale des IQWiG war, diese Sachen gleichwertig zu betrachten. Selbst wenn man sagt, dass man eine Gleichwertigkeit annehmen kann, weil wir die Daten aus diesen Studien nur über zwei Jahre haben, lässt das immer noch das unberücksichtigt, was ich eben schon sagte und was aus den Adhärenzstudien hervorgeht, dass nämlich das Problem der Injektionsnebenwirkungen sich mit der Zeit verlängert bzw. potenziert. Das ist in der Gesamtdiskussion bisher überhaupt nicht berücksichtigt worden. Da würde mich auch interessieren, was das IQWiG dazu meint.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir lassen es einfach so stehen, weil üblicherweise die Anhörungen so laufen, dass wir Fragen stellen und Sie die beantworten, und nicht umgekehrt. Aber das IQWiG wird sicherlich dazu Stellung nehmen, dass wir einen Vorteil in der oralen Darreichungsform sehen. Das habe ich in meiner Einleitung schon gesagt. Die Frage ist nur: Inwieweit kann dieser Vorteil mit Blick auf andere Parameter dann einer sein, der am Ende den Ausschlag gibt? Insofern wird dieser Vorteil nicht wegdiskutiert. Wir haben eben, glaube ich, schon eine Viertelstunde darüber diskutiert, wie schrecklich das alles ist und wie sehr es die Patienten belastet. Ich sage das ohne Häme. Insofern ist es, glaube ich, unangemessen, zu sagen, dass darüber nicht hinreichend gesprochen worden wäre. – Herr Professor Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM):** Wir haben jetzt einen relativ breiten Bogen gespannt von am Anfang sehr auf die Wirksamkeit fokussierter Diskussion bis hin zu einer Gesamtwertbetrachtung des Präparats. Ich steige da jetzt einmal ein. Ich bleibe dabei, ich glaube, die Wirksamkeit ist durch zwei sehr robuste Studien und die in zwei Endpunkten sehr konsistente Erreichung von Signifikanzen gegenüber Placebo hinreichend belegt. Ich persönlich bleibe dabei, dass die TENERE-Studie nicht dazu designt war oder dazu dient, hinsichtlich der Wirksamkeitsunterschiede zu diskutieren. Wenn man jetzt aber den ganzen Rest eines Medikaments betrachtet, so gibt es verschiedene Facetten. Das eine ist die Nebenwirkung. Das ist aber sicher nicht alles. Die Nebenwirkungen kann man noch aufsplintern in Verträglichkeit versus Sicherheit. In der MS verwenden wir dazu zunehmend einen Begriff, der sich relativ objektivieren lässt, das ist die sogenannte Burden of Therapy. Das ist sozusagen: Was muss der Patient einkaufen, wenn er die und die Wirksamkeit dagegenstellt? Ich glaube, man muss sich darauf einlassen, dass man ein Gesamtportfolio von einem Nebenwirkungsprofil hat, das ist die Tolerabilität, die vielstrapazierten Injektionsnebenwirkungen versus Monitoring versus kurzfristige und langfristige Sicherheit.

Den letzten Aspekt haben wir noch gar nicht betrachtet, nämlich die Sicherheit dieses Medikaments, die aus meiner Sicht in diese Betrachtung schwer einschlägt. Das Teriflunomid kommt zu diesem Zeitpunkt mit Daten von langjährig beobachteten Patienten aus der Phase-II-Studie von inzwischen fast zehn Jahren, und man kann trotz dieses Wirkmechanismus keine Verletzung der Immunkompetenz sehen. Das heißt, für die praktische Anwendung und für den Praktiker hat man jetzt eine Information, die man vor 15 Jahren mit den Interferonen oder dem Glatirameracetat nicht hatte, die man auch vor drei Jahren mit Gilenya nicht hatte, das heißt eine Substanz, die nach bestem Wissen der heutigen Zeit und nach Pharmakovigilanzgesichtspunkten ein hohes Maß an Sicherheit bietet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Als themenbezogene Patientenvertreterin Frau Fasshauer.

**Frau Dr. Fasshauer:** Aus Patientensicht erwartet man von einem Präparat natürlich, dass es eine gute Wirksamkeit hat, einfach in der Darreichungsform ist, vertretbare Risiken und Nebenwirkungen hat und dass unter der Therapie ein weitgehend normales Leben auch für MS-Patienten möglich ist. Ich muss schon die Meinung von Herrn Paul unterstützen. Aus Patientenerfahrung ist eine Interferonenebenwirkung schwerwiegender. Man hat durch die Spritzen selbst oft auch über längere Zeiträume, manche auch dauerhaft, grippeartige Nebenwirkungen, die wirklich den Tagesablauf, die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen und Probleme bereiten. Dies jetzt einfach mit der Alopezie zu vergleichen, ist aus Patientensicht meines Erachtens nicht korrekt. Die Patientenerfahrung ist, dass eine reversible Verringerung der Haardichte im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen akzeptierbar ist. Ich denke, Lebensqualität spielt bei all diesen Therapien eine große Rolle. Wir müssen wirklich davon ausgehen, was mehrfach von Einzelnen schon angesprochen wurde, dass MS-Haben eine lebenslange Begleitung und Therapie notwendig macht. Ich kenne wenige Patienten, die bisher übliche Therapien mit täglichen, zweitägigen oder dreimal oder einmal pro Woche Injektionen und Behandlungen über Jahrzehnte durchgehalten haben. Ich denke, das muss man im Auge behalten. Hierbei sollte die Gewichtung, was ein unerwünschtes Ereignis und wie schwerwiegend es ist, aus Patientensicht nicht aus dem Auge verloren werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Fasshauer. – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Wir haben hier uns ein paar Mal über die Nichtunterlegenheit unterhalten. Ich hoffe, sie erlauben mir zum Schluss eine rechtliche Anmerkung. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in diesem Fall dieselbe wie der Komparator in der Zulassungsstudie. Es gibt für diese Fälle einen Passus in der Begründung für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der steht, dass in solchen Fällen die Nichtunterlegenheit belegt ist. Auch wenn ich kein Jurist bin, würde ich von der rechtlichen Seite die Sachlage aus meiner Sicht relativ eindeutig ansehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Karl.

**Herr Karl:** Wir haben in der Zwischenzeit auf dem Felde der MS mehrere als Basistherapeutika zugelassene Substanzen, denen gemeinsam ist, dass sie, wenn ich das so sagen darf, alle nicht ganz durchschlagend schubprophylaktisch und progredienzreduzierend helfen. Hier bestehen weiterhin Entwicklungsbedürfnisse. Aber in einer solchen Situation, wenn

nicht unbedingt eine Eskalation angebracht ist, wird man im täglichen Behandlungsfeld häufiger an einen Wechsel des Basistherapeutikums denken. Gibt es Daten zum Wechsel zwischen den einzelnen Basistherapeutika unter Berücksichtigung des Teriflunomids?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Rosin.

**Herr Dr. Rosin (Sanofi):** Konkrete Daten gibt es bisher nicht. Es gab Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Copaxone und auch Interferon, aber Daten in der Form, wie Sie sie jetzt beschreiben, gibt es bisher nicht. Wir hoffen natürlich, dass die demnächst durch Register zugänglich gemacht werden, sodass man dann vielleicht besser etwas dazu sagen kann. Ich weiß nicht, ob die klinischen Kollegen dazu etwas sagen können. Möglicherweise haben sie schon Erfahrungen dazu gemacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lang. Da haben wir schon einen klinischen Kollegen, der kann etwas dazu sagen.

**Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm):** Ich wollte etwas zu Frau Fasshauer sagen. Alopezie klingt so furchtbar nach Haarausfall und Glatze. Das ist es natürlich nicht, sondern es ist eine Haarausdünnung, die vorübergehend und nur für sechs Monate gilt. Es ist völlig richtig, dass das mit den grippeähnlichen Symptomen und mit Problemen an der Haut nicht vergleichbar ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Könnten Sie, Herr Lang, freundlicherweise auf das eingehen, was Herr Karl gesagt hat. Haben Sie irgendeine Erfahrung gemacht, dass es zu Therapiewechseln mit Blick auf die erhöhte und verbesserte Compliance gekommen ist, einfach so vom Bauchgefühl her? Wir haben gehört, es gibt keine offiziellen belastbaren Daten. Aber es wurde auf die Kliniker verwiesen.

**Herr Dr. Lang (Praxis Ulm):** Wie soll es die bisher geben? Wir haben in meiner Praxis bisher zwischen 20 und 30 Patienten neu eingestellt und umgestellt und haben da natürlich bisher einige Erfahrungen gesammelt, aber noch keine Langzeiterfahrungen. Das Medikament ist noch nicht lange auf dem Markt. Aber Herr Mäurer wollte noch etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):** Was ich an der Substanz – Herr Rosin hat es angeschnitten – interessant finde, ist die Studie zur Kombinationstherapie. Es ist im MS-Feld immer wieder genannt worden, ob man nicht kombinieren könne und damit größere Erfolge habe. Das Ganze ist allerdings nicht verfolgt worden. Zumindest gibt es für die Substanz Teriflunomid sehr schöne Studien zur Kombination mit Interferon. Ich denke, ein Wechsel von Teriflunomid auf ein Interferon könnte, weil sich beide Effekte addieren, eine sehr interessante Option für die Zukunft darstellen. Bei den anderen Umstellungen hat man immer den Vorteil, dass man das Präparat über Eliminationsverfahren komplett aus dem Körper entfernen kann. Im Kontext dessen, was wir haben, eignet sich diese Substanz eigentlich super zum einen, um für die Zukunft Kombis anzudenken – bitte finanziell nicht in den Boden fallen, wenn man das hört –, aber zumindest ist es extrem interessant, auch den Wechsel innerhalb der Basistherapie mit dieser Substanz zu machen. Die Erfahrung wird es zeigen, es eignet sich in diesem Feld sehr gut.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wobei bei den Kombis der Compliancevorteil verlorengehe. Möglicherweise würde die Wirksamkeit erhöht. Ich formuliere jetzt einmal katholisch, ohne wissenschaftlichen Anspruch: Das, was Sie jetzt als Monstranz vor sich hertragen, wäre dann weg.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):** Ja, gut, wenn Sie Teriflunomid einsetzen, bleibt es drin, und Sie können das Interferon draufsetzen, dann haben Sie eine Kombi, ohne dass Sie es nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Genau dieser Satz zur Kombi fiel auch mir gerade ein, denn dann wäre tatsächlich auch der Vorteil weg.

Abseits von Alopezie und Diarrhö haben wir noch ein paar andere Nebenwirkungen. Einer von zehn hat Infektionen, was bei dieser Substanz nicht so überraschend ist, einer von zehn bekommt Parästhesien, etwas, was mich eigentlich zum Nachdenken anregt, weil Neuropathien ein Teil des Krankheitsbildes der MS sind, wenn ich mich so richtig erinnere. Können Sie dazu etwas sagen? Es ist immerhin einer von zehn.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Die Fachinformation gibt das wieder, was wir aus den Studien kennen, darüber hinaus kann ich im Moment nichts sagen. Ich kann nur sagen, ich hatte kurz vor der heutigen Anhörung auf die BfArM-Seite geschaut, denn heute kann man die Nebenwirkungen direkt nachschauen, und bei der Neuropathie sind es bisher ein oder zwei Meldungen. Darüber hinaus kann ich nichts sagen. Das Einzige, was ich sagen kann: Bisher ist es erfreulicherweise – das meine ich wirklich ernst – für Patienten und irgendwo auch für uns nicht unterschiedlich zu dem, was wir aus Phase III kennen.

**Herr Dr. Rosin (Sanofi):** Vielleicht kann ich kurz die Zahlen korrigieren. Unter Teriflunomid sind es 2,2 Prozent Neuropathien, Mononeuropathien oder Polyneuropathien, und unter Placebo – es ist gut, dass man auch placebokontrollierte Studien durchführt – sind es 0,6 Prozent. Es ist richtig, es sind mehr, aber es ist kein dramatischer Anstieg.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Lang.

**Herr Dr. Lang (Gemeinschaftspraxis Ulm):** Ich wollte zu der Neuropathie Stellung beziehen. In der TENERE-Studie waren es 1,9 Prozent und in der TOWER-Studie 2,5 Prozent, also nicht einer von zehn, das ist absolut übertrieben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Sommer.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Gerade die Neuropathien sind Nebenwirkungen, die natürlich sorgfältig gemonitort werden müssen. Die Erfahrung besteht aber auch, wenn wirklich eine Neuropathie unter Teriflunomid neu auftritt, dass das Absetzen von Teriflunomid normalerweise zu einer Rückbildung der Neuropathie führen kann.

Ich wollte noch etwas zu den Infektionen sagen. Infektionen sind in den Studien häufige Nebenwirkungen sowohl unter Placebo als auch unter Teriflunomid gewesen. Sie traten unter Teriflunomid nicht häufiger auf als unter Placebo.

(Frau Dr. Nahnauer: Was erstaunt!)

– Frau Nahnauer sagte gerade: „Was erstaunt!“ Ich nehme an, dass sie annimmt, dass es mehr Infektionen sind, weil Teriflunomid selektiv immunsuppressiv wirkt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir hatten einen Zwischenruf von Frau Nahnauer an Frau Sommer, in dem Frau Nahnauer zum Ausdruck gebracht hat: „Was erstaunt!“ Darauf reagiert jetzt Herr Paar. Damit wir alle im Wortprotokoll an der Diskussion teilnehmen können.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Mit dem „Was erstaunt!“ haben Sie recht. Auch mich hat es erstaunt. Aber es sind gut gemonitorierte Studien. Das war in der Tat so. Es gibt dort keinen Unterschied. Sie sind placebokontrolliert. Es gibt auch eine sehr schöne Studie – die mich persönlich sehr überzeugt hat –, die die Impfantwort unter Teriflunomid testet. Auch da haben Sie eine völlig normale Impfantwort. Es ist in der Tat keine Immunsuppression, so wie wir sie sonst kennen. Deswegen teile ich Ihr Erstaunen, aber in diesem Fall ist es eine gute Nachricht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wiendl.

**Herr Prof. Dr. Wiendl (UKM):** Ich wollte etwas zu dem Stichwort Immunkompetenz sagen, weil wir wissenschaftlich dazu relativ viel arbeiten und weil es bei dieser Form der Therapie eine Gretchenfrage ist. Herr Paar hat es gesagt, man bezeichnet es – das mit gutem Recht – als selektives Immunsuppressivum. Wenn Sie sich selber fragen: Was ist das Kriterium eines Immunsuppressivums?, dann ist es nicht nur der Wirkmechanismus, sondern auch der klinische Effekt, dass man immunkompromittiert ist. Das heißt, man würde erwarten, Sie haben eine Erhöhung der Infektneigung und eine Erhöhung von sekundären Malignomen. Beides ist interessanterweise nicht der Fall. Man kann das wirkmechanistisch erklären, weil Teriflunomid einen Teil, ein gewisses Delta, der Immunantwort abkappt. Zum besseren Verständnis erkläre ich es einmal plastisch: Wenn Sie eine Pyramide haben, dann nehmen Sie die Spitze des Eisbergs herunter. Das ist sehr relevant für die Autoimmunantwort, aber es ist nicht so relevant für den Rest der gesamten Immunität. Das ist der Grund, warum auch Impfreaktionen leicht quantitativ beeinflusst sind, aber in ihrer Qualität, sprich, in dem, was man nach WHO-Gradierung als signifikanten Impferfolg bezeichnet, intakt bleiben. Es ist im Übrigen ein wesentlicher Vorteil auch gegenüber anderen Substanzen zum Zeitpunkt der Zulassung, dass man sowohl gegen Neoantigene als auch gegen Memoryantigene, also Gedächtnisantigene, eine Reaktion intakt hält und dass beides in Studien demonstriert wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte für mich zum Abschluss zwei Punkte ansprechen. Das eine betrifft die Wertigkeit von Nebenwirkungen. Ich finde es interessant, dass an mancher Stelle sehr klar mit Daten argumentiert wird. Ich konnte zum Beispiel die Haltung bezüglich Infektionen gerade sehr gut nachvollziehen, indem Sie auf Daten hinweisen und sagen, es gibt in den Studien keinen Unterschied bzw. keinen statistisch signifikanten Unterschied. Allerdings sehe ich in der TENERE-Studie natürlich auch, es gibt Therapieabbrüche wegen Influenzasymptomen in einer ähnlichen Häufigkeit wie Therapieabbrüche wegen Alopezie. Deswegen würde auch ich sagen, Alopezie ist nicht so wichtig. Erst einmal sieht man das in der Studie. Dass Sie eine Adhärenzstudie mit 3.000 Patienten, so wie Sie das zu Interferon ha-

ben, noch nicht haben, ist doch völlig klar: weil die Substanz neu auf den Markt kommt. Man kann doch nicht solch eine einseitige Betrachtung machen.

Wenn man sich die Einstufungen dieser Nebenwirkungen in den Studien anschaut, so sind sie fast durchweg mild oder moderat. Aber das gilt für alles, das gilt für die Influenzasymptome, und das gilt für die Alopezie. Sie sehen also bei der Einstufung in der konkreten direkt vergleichenden Studie keinen Unterschied bezüglich der Wertigkeit. Dies vielleicht zur Einschätzung der Wertigkeit. Ich denke, es wäre tatsächlich sachgerecht, nicht nur da, wo es passt, mit Daten zu argumentieren, sondern sich die Daten aus der direkten vergleichenden Studie dann auch zu diesem Sachverhalt anzuschauen.

Ich will noch kurz auf die Frage, die eben aufgetaucht war, des Vergleichs zu Fingolimod eingehen. Sie haben, Frau Sommer, zu Recht gesagt, der G-BA hat zu den drei verschiedenen Wirkstoffgruppen beraten. Ich denke, die Beratung betraf eben auch die Wirkstoffgruppe. Sie haben einen Unterschied zu Fingolimod ausgemacht. Das ist – so sage ich jetzt erst einmal – formal richtig, denn wir haben gesagt, es ist in Ordnung, die eine subkutan oder intramuskulär, je nachdem, was gewählt wurde, zu nehmen, aber auch weil es keine Auswirkungen auf das Ergebnis hatte. Das gilt für Sie für den direkten Vergleich genauso. Wir haben beschrieben, es ist möglicherweise problematisch, ein Präparat auszuwählen. Dies hat aber für den indirekten Vergleich überhaupt keine Bedeutung, weil sie sowieso nur die eine Studie haben. Im Gegensatz zu Ihnen hat der Hersteller von Fingolimod beim indirekten Vergleich für andere Fragestellungen trotz dieser Festlegung allumfassend nach der Wirkstoffgruppe gesucht und sich gerade nicht auf das Präparat beschränkt. Das ist ein ganz wesentlicher inhaltlicher Unterschied. Wir haben nicht Unvollständigkeit beim direkten Vergleich konstatiert, sondern wir haben Unvollständigkeit beim indirekten Vergleich konstatiert, und da ist der Hersteller von Fingolimod anders vorgegangen als Sie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Sommer dazu.

**Frau Dr. Sommer (Sanofi):** Ich muss ganz spezifisch dazu passen. Ich würde mir das gerne anschauen. Für mich würde sich dann die Frage ergeben: Hat sich Novartis auch die Daten von Betaferon angeschaut, also über das Interferon beta-1a hinaus, und es als gesamte Wirkstoffgruppe betrachtet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Soweit ich weiß, ja, aber das ist für diese Frage letztendlich nicht entscheidend, weil sie sich nicht – das ist die entscheidende Frage – auf ein Präparat beschränkt haben. Der G-BA legt auf Stoffebene fest und nicht auf Präparatebene.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Sie schauen sich das noch einmal an. – Frau Nahnauer, ich hatte Sie noch auf der Liste. Dann würde ich gerne einen Cut machen, denn ich glaube, wir drehen uns langsam im Kreis.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich habe eine Frage noch zu den Impfungen. Wie ich das in der Fachinformation lese, beziehen Sie sich auf Grippeimpfstoffe, zu denen Sie eine Antwort erhalten. Hier heißt es: die auf eine Seroprotektion schließen lassen. Sagen wir einmal so: Wir schließen auch bei Immungesunden immer auf eine Seroprotektion, und bei Grippeimpf-

stoffen wissen wir gar nicht so genau, wie es geht. Lebendimpfstoffe werden ausgeschlossen. Haben Sie noch andere Impfstoffe untersucht?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich habe mich genau auf die Fachinformation bezogen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich keine mehr. Dann würde ich vorschlagen, aus Sicht des pU, Herr Paar, noch einmal den Stand der Diskussion heute zusammenzufassen. und dann können wir die Anhörung schließen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Das können wir wirklich kurz machen. Vielen Dank für die Anhörung. Ich denke, alle Punkte sind genau so, wie Sie es einleitend gesagt haben, diskutiert worden. Da ist nichts offen geblieben. Wir können uns dafür einfach nur bedanken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Mühe, für das Hierherkommen, für die Geduld. Wir werden im Licht der Anhörung dann die Entscheidung zu treffen haben und dabei selbstverständlich auch rechtlich das im Kopf haben, was Herr Rasch vorgetragen hat, was wir ohnehin im Kopf haben. Vor diesem Hintergrund können Sie sicher sein, dass wir die Dinge noch einmal ganz sorgfältig wägen.

Danke schön. Die Anhörung ist beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15.30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach  
§ 35a SGB V**

**Vorgang: 2012-B-023 (Teriflunomid)**

Stand: Oktober 2012

# Template der Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

## Inhalt

<u>Indikation für die Recherche:</u> .....	250
<u>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</u> .....	250
<u>Systematische Recherche:</u> .....	250
<u>Literatur:</u> .....	20

- **Indikation für die Recherche:**

Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (RRMS); Multiple Sclerosis, Secondary-Progressive (SPMS); Clinically Isolated Syndrome (CIS)

- **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Glatirameracetat, Mitoxantron, Glucocorticoide, Natalizumab, Azathioprin, Fingolimod

- **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (ursprüngliche Recherche am 01.06.2012 abgeschlossen, es erfolgte eine Zusatzrecherche zu SPMS und CIS, die am 01.10.2012 abgeschlossen wurde). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Fingolimod (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der jeweiligen Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update-Recherche ergab 35 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen. In der Zusatzrecherche zu den Indikationen CIS und SPMS wurden 97 Quellen ermittelt, von denen 4 eingeschlossen wurden.

Durch eine Handrecherche wurde ein zusätzliches Dokument des NICE mit Hinweisen zur möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien von Teriflunomid identifiziert und eingeschlossen (NICE. Teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Draft scope (Pre-referral) 2012).

Die Informationen zu SPMS und CIS sind als separate Tabellen zum jeweiligen Studientyp eingefügt.

## Abkürzungen

CIS	Clinically Isolated Syndrome
EDSS	Expanded Disability Status Scale
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis

## G-BA und IQWiG

### Indikation RRMS

<p><b>G-BA</b> Therapiehinweis <u>Azathioprin</u> <b>2001</b></p>	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression (<math>p &lt; 0,06</math> bzw. <math>p &lt; 0,09</math>). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr: <math>p &lt; 0,01</math>, nach 2 Jahren: <math>p &lt; 0,001</math>, nach 3 Jahren: <math>p &lt; 0,01</math>).</li> <li>• Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.</li> </ul> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt.</li> <li>• Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</li> </ul>
<p><b>G-BA</b> Therapiehinweis <u>Natalizumab</u> <b>2009</b></p>	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden</li> </ul>

	<p>Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.</li> <li>• Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS <math>\geq 1,0</math> oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.</li> <li>• Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.</li> <li>• Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.</li> <li>• Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintensiver T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.</li> <li>• Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.</li> <li>• In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.</li> <li>• Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.</li> <li>• Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.</li> <li>• Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.</li> </ul> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.</li> </ul>
<p><b>G-BA</b> Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage XII: Fingolimod Beschluss vom 29.3.2012</p>	<p>„Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-β (1a oder 1b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-β (1a oder 1b)</p>

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.“
<b>IQWiG</b> Fingolimod – Nutzenbewertung ge- mäß § 35a SGB V <b>2012</b>	„Für 2 der 3 Indikationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β; Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.  Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β vor.“

## Cochrane Reviews

### Indikation RRMS

<p><b>Casetta</b> <u>Azathioprine</u> for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2007</b>, Issue 4.</p>	<p>Eingeschlossen: 5 RCTs (1 RCT bei RRMS, 1 RCT bei progressiven MS, 3 RCTs bei RRMS und progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (1 RCT), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten (OR 0,44, KI 95%: 0,18-1,10, p=0,08, I<sup>2</sup>=0% aus 2 RCTs (1 bei RRMS und 1 mit 47,5% RRMS)).</li> <li>- <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 3 Jahren</u> mit OR 0,40 (KI 95%: 0,18-0,89, p=0,025, I<sup>2</sup>=22%) aus 2 RCTs (1 progressive MS und 1 mit 47,5% RRMS).</li> </ul> </li> <li>• EDSS-Veränderung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten mit -0,22 Punkten (95% KI: -0,44 bis 0,00, p=0,051, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 RRMS, 1 mit 47,5% RRMS), nach 3 Jahren mit -0,25 Punkten (95% KI: -0,52 bis 0,02, p=0,072, aus 3 RCTs, I<sup>2</sup>=35%).</li> </ul> </li> <li>• mind. 1 Schub: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 12 Monaten</u> mit OR 0,63 (KI 95%: 0,44-0,90, p=0,011, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS), <u>nach 24 Monaten</u> mit OR 0,47 (KI 95%: 0,32-0,69, P=0,00009, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS) sowie <u>nach 3 Jahren</u> mit OR 0,49 (KI 95%: 0,31-0,75, P=0,0012, I<sup>2</sup>=0%) aus 3 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS).</li> <li>- kein stat. sign. Unterschied nach 18 Monaten (1 RCT).</li> </ul> </li> <li>• Mittlere Anzahl der Schübe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs) bzw. 3 Jahren (3 RCTs).</li> <li>- <u>stat. sign. Vorteil nach 24 Monaten</u> mit -0,26 Schüben (95% KI: -0,43 bis -0,10, p=0,0017, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 pro-</li> </ul> </li> </ul>
---	---

	<p>gressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Azathioprin ist eine angemessene Therapie für Patienten mit häufigen Schüben und Steroidbedarf. In Abwägung der Vorteile und Schäden ist Azathioprin eine Alternative zu Interferon beta (kein direkter Vergleich vorhanden).</li> </ul>
<p><b>Rice</b>  <u>Interferon</u> in relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2001</b>, Issue 4. (zuletzt überprüft auf Aktualität <b>2007</b>)</p> <p><i>weitgehend identisch mit:</i>  <b>Filippini</b>  <u>Interferons</u> in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet <b>2003</b>; 361: 545–52</p>	<p>Eingeschlossen: 8 RCTs zu RRMS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mind. 1 Exazerbation: <u>stat. signifikante Reduktion</u> (RR 0,80, 95% KI: 0,73-0,88, p&lt;0,001, I<sup>2</sup>=0%, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</li> <li>• Krankheitsprogression: <u>stat. signifikante Reduktion</u> (RR 0,69, 95% KI 0,55-0,87, p=0,002, I<sup>2</sup>=0%, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</li> <li>• EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil</u> (-0,25 Punkte, 95% KI: -0,46 bis -0,05, p=0,015, I<sup>2</sup>=0%, 2 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</li> </ul> <p>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Mäßige Wirksamkeit von Interferon bei RRMS hinsichtlich der Exazerbationen und Krankheitsprogression nach 1 bzw. 2 Jahren der Behandlung.</p> <p>Keine Ergebnisse übernommen, da inhaltlich weitgehend identisch zu Rice 2001.</p>
<p><b>La Mantia</b>  <u>Glatiramer acetate</u> for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2010</b>, Issue 5.</p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (4 bei RRMS, 2 bei progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>kein stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (RR 0,81, 95% KI 0,50-1,29, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (RR 0,75, 95% KI 0,51-1,12, I<sup>2</sup>=53%, 2 RCTs zu RRMS).</li> <li>• EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (-0,45 Punkte, 95% KI: -0,77 bis -0,13, p=0,0062, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (-0,33 Punkte, 95% KI: -0,58 bis -0,08, p=0,009, I<sup>2</sup>=63%, 2 RCTs zu RRMS).</li> <li>• Anteil schubfreier Patienten: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (RR 1,28, KI 95% 1,02-1,62, p=0,033, I<sup>2</sup>=81%, 2 RCTs zu RRMS), <u>keine stat. Signifikanz nach 2 Jahren</u> (RR 1,39, 95% KI: 0,99-1,94, p=0,058, I<sup>2</sup>=35%, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (RR 1,33, 95% KI: 0,86-2,06, p=0,19, 1 RCT zu RRMS).</li> <li>• Mittlere Anzahl von Schüben: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (-0,35, 95% KI: -0,53 bis -0,16, p=0,00024, I<sup>2</sup>=91, 2 RCTs zu RRMS), <u>nach 2 Jahren</u> (-0,51, 95% KI: -0,81 bis -0,22, p=0,00058, I<sup>2</sup>=89%, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (-0,64, 95% KI: -1,04 bis -0,24, p=0,0017, 1 RCT zu RRMS).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Glatirameracetat zeigte eine partielle Wirksamkeit in der RRMS hinsichtlich der Schub-bedingten klinischen Outcomes, jedoch ohne sign. Effekte hinsichtlich der Krankheitsprogression.</li> </ul>
--	---

• **Indikation SPMS**

<p><b>La Mantia et al.</b> Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1.</p>	<p>Eingeschlossen: 5 RCTs (Interferon beta 1a oder 1b vs. Placebo bei Patienten mit SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>kein stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 3 Jahren (RR 0,98, 95% KI 0,82-1,16; 3 RCTs) für eine 6-monatige stabile Phase (ohne Verschlechterung um mind. 1 Punkt auf der EDSS-Skala und ohne Schübe)</li> <li>• <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 3 Jahren (RR 0,88, 95% KI: 0,80-0,97; 2 RCTs) für eine 3-monatige stabile Phase</li> <li>• Risiko neuer Schübe: <u>stat. sign. Vorteil nach 3 Jahren</u> (RR 0,91, 95% KI: 0,84-0,97; 4 RCTs)</li> </ul> <p>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Rekombinantes IFN beta verhindert nicht die Entwicklung permanenter körperlicher Beeinträchtigungen bei Patienten mit SPMS. Die Behandlung reduziert das Risiko des Auftretens neuer Schübe und der kurzzeitigen schub-bedingten körperlichen Beeinträchtigung.</p>
<p><b>Martinelli et al.</b> Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4.</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (Mitoxantron (mit und ohne Gabe von Steroiden) vs. Placebo bei Patienten mit RRMS, PRMS und SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (OR 0,30, 95% KI 0,09-0,99; 1 RCT) für eine 6-monatige stabile Phase (definiert als weniger als 1 Punkt auf der EDSS-Skala und keine Schübe)</li> <li>• EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (-0,36 Punkte, 95% KI: -0,70 bis -0,023, 2 RCTs)</li> <li>• Anteil schubfreier Patienten: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 2 Jahren (RR 2,82, KI 95% 1,54-5,19, 2 RCTs)</li> </ul> <p>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Mitoxantron zeigte eine partielle Wirksamkeit in der Behandlung von Patienten mit RRMS, PRMS und SPMS im kurzen Follow-up von 2 Jahren. Allerdings waren die Studien heterogen in Bezug auf die Dosierung und Einschlusskriterien. Aufgrund des unklaren Sicherheitsprofils von Mitoxantron in der Langzeitbehandlung sollte es nur Patienten mit nachgewiesen verschlechterter Beeinträchtigung verabreicht werden.</p>

**Indikation CIS**

<p><b>Clerico et al.</b> Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying</p>	<p>Eingeschlossen: 3 RCTs zu Interferon beta 1a oder 1b; kein RCT zu Glatirameracetat vs. Placebo bei Patienten mit CIS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>stat. sign. Vorteil IFN vs. Placebo</u> sowohl nach 1 Jahr (OR 0,53, 95% KI</li> </ul>
---	--

<p>conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.</p>	<p>0,40-0,71; <math>p &lt; 0,0001</math>) als auch nach 2 Jahren (OR 0,52, 95% KI 0,38-0,70; <math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Im Zweijährigen Follow-up bestätigt sich die Wirksamkeit der IFN beta- Behandlung zur Prävention des Übergangs eines CIS in eine klinisch relevante MS. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in der IFN Gruppe nicht signifikant höher als in der Placebogruppe.</li> </ul>
--	---

## Systematische Reviews

### Indikation RRMS

<p><b>Del Santo et al.</b> Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol <b>2012</b>; 68 (4): 441-8.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Netzwerk-Meta-Analyse. Insgesamt 10 RCTs eingeschlossen. Direkte Vergleiche für Schubfreiheit nach 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stat. sign. Vorteil</u> Interferon beta vs. Placebo: HR 1,53 (95% KI: 1,30 bis 1,81)</li> <li>• <u>stat. sign. Vorteil</u> Glatiramer acetat vs. Placebo: HR 1,28 (95% KI: 1,02 bis 1,61)</li> <li>• <u>stat. sign. Vorteil</u> Natalizumab vs. Placebo: HR 1,38 (95% KI: 1,24 bis 1,53) aus einem RCT</li> <li>• <u>stat. sign. Vorteil</u> Fingolimod vs. Placebo: HR 1,29 (95% KI: 1,18 bis 1,40) aus einem RCT</li> <li>• <u>stat. sign. Vorteil</u> Fingolimod vs. Interferon beta: HR 1,18 (95% KI: 1,09 bis 1,27) aus einem RCT</li> </ul> <p>Indirekte Vergleiche für Schubfreiheit nach 12 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Glatiramer acetat: HR 1,23</u> (95% KI 1,10–1,34)</li> <li>• kein stat. sign. Vorteil Natalizumab vs. Interferon beta: HR 0,90 (95% KI: 0,74 bis 1,01)</li> <li>• kein stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Natalizumab: HR 0,93 (95% KI: 0,82 bis 1,07)</li> <li>• kein stat. sign. Vorteil Natalizumab vs. Glatiramer acetat: HR 1,08 (95% KI: 0,84 bis 1,40)</li> <li>• kein stat. sign. Vorteil Interferon beta vs. <u>Glatiramer acetat</u>: HR: 1,04 (95% KI 0,96-1,13)</li> </ul> <p>“All active treatments were found to be significantly more effective than placebo (direct comparisons) in terms of freedom from relapse at the 12-month follow-up assessments; the values of HR ranged from 1.28 for glatiramer to 1.53 for interferon beta. The comparisons between active agents revealed that fingolimod was superior to interferon (HR=1.18; direct comparison) and glatiramer (HR=1.23; indirect comparison), while the other four head-to-head comparisons of treatments revealed no significant difference.”</p> <p><b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> “On the basis of the effectiveness data</p>
--	--

	<p>presently available, fingolimod seems to offer the advantage of oral administration together with the most favorable profile in terms of relapse-free rate at the 1-year follow-up assessment.”</p>
<p><b>Goodin</b>  Assessment: The use of <u>natalizumab</u> (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology  Neurology  <b>2008</b>;71:766–773</p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (5 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab ist stat. sign. wirksam hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (MRT-Messung und klinische Krankheitsaktivität).</li> <li>• Keine direkten Vergleiche zu anderen Wirkstoffen möglich.</li> </ul>
<p><b>Nicholas et al.</b>  Multiple sclerosis.  Clin Evid (Online)  <b>2009</b></p>	<p>Systematischer Review, der 68 Systematische Reviews, RCTs und Observationsstudien eingeschlossen hat. Mit Hilfe von GRADE wurde die Qualität der Evidenz für die jeweiligen Interventionen bewertet.</p> <p>Im Review Aussagen zu folgenden Interventionen („key interventions“) enthalten: „amantadine azathioprine, behaviour modification, botulinum toxin, corticosteroids, exercise, gabapentin, inpatient or outpatient rehabilitation, interferon beta, intrathecal baclofen, intravenous immunoglobulin, methotrexate, mitoxantrone, modafinil, natalizumab, oral drug treatments, parenteral glatiramer acetate, physiotherapy, and plasma exchange“</p> <p><u>Im Folgenden nur Aussagen zu Arzneimitteln:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “In people with relapsing and remitting disease, parenteral glatiramer acetate may reduce relapse rates, but has not been shown to affect disease progression.”  “Glatiramer acetate compared with placebo. Parenteral glatiramer acetate seems to be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).”</li> <li>• “Interferon beta may reduce both exacerbations, and disease progression in relapsing and remitting multiple sclerosis”  “Interferon beta compared with placebo. Interferon beta (beta-1a and beta-1b) is more effective at reducing exacerbations in people with active relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).”</li> <li>• “Interferon beta-1a compared with interferon beta-1b Interferon beta-1b on alternative days may be more effective than weekly interferon beta-1a at reducing relapse rates in people with active relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (low-quality evidence).”</li> <li>• “Mitoxantrone may reduce both exacerbations and disease progression”  “Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing relapse rates in people with active relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (low-quality evidence).”</li> </ul>

tive at reducing disease progression in people with relapsing and remitting and progressive multiple sclerosis at 2 years (low-quality evidence).”

“Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting and progressive multiple sclerosis at 1 year (low-quality evidence).”

“Mitoxantrone compared with placebo. Mitoxantrone may be more effective at reducing disability scores (measured using the Expanded Disability Status Scale [EDSS]) in people with relapsing and remitting multiple sclerosis (low quality evidence).”

- “In people with relapsing and remitting disease, azathioprine may reduce relapse rates, but has not been shown to affect disease progression. Toxicity associated with azathioprine means that 10% of people cannot tolerate it at therapeutic doses.”

“Azathioprine compared with placebo. Azathioprine may be more effective at reducing relapse rates in people with relapsing and remitting or progressive multiple sclerosis at 2–3 years (very low-quality evidence).”

- “Natalizumab may increase the proportion of people who are relapse-free at 2 years in relapsing and remitting multiple sclerosis. However, natalizumab has been associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and the long-term benefits and risks are still unknown.”

“Natalizumab compared with placebo. Natalizumab seems to be more effective at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate quality evidence).”

“Natalizumab compared with placebo. Natalizumab seems to be more effective at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate quality evidence).”

“Natalizumab plus interferon beta-1a compared with interferon beta-1a alone. Natalizumab plus interferon beta-1a seems to be more effective than interferon beta-1a alone at reducing the cumulative probability of sustained disability progression in people with relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).”

“Natalizumab plus interferon beta-1a compared with interferon beta-1a alone. Natalizumab plus interferon beta-1a seems to be more effective than interferon beta-1a alone at increasing the proportion of relapse-free people in relapsing and remitting multiple sclerosis at 2 years (moderate-quality evidence).”

### **Wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren (zu RRMS):**

#### **REDUCING RELAPSE AND DISABILITY**

##### Likely to be beneficial

- Glatiramer acetate (parenteral) in people with relapsing and remitting or progressive multiple sclerosis
- Interferon beta in people having a first demyelinating event or with relapsing and remitting multiple sclerosis

##### Trade off between benefits and harms

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine</li> <li>• Mitoxantrone in people with relapsing and remitting multiple sclerosis</li> <li>• Natalizumab in people with relapsing and remitting multiple sclerosis</li> </ul> <p><u>Unknown effectiveness</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta in people with secondary-progressive multiple sclerosis</li> <li>• Intravenous immunoglobulin in people with relapsing and remitting or secondary-progressive multiple sclerosis</li> <li>• Methotrexate</li> </ul>
<p><b>Nikfar</b> A meta-analysis on the efficacy and tolerability of <u>natalizumab</u> in relapsing multiple sclerosis Arch Med Sci <b>2010</b>, 6, 2: 236-244</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (1 zu RRMS, 3 zu RRMS und SPMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Differenz zwischen Natalizumab (alle Dosierungen) vs. Placebo im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 0,7, 95% KI: 0,42-1,17, p=0,17, sign. Heterogenität).</li> <li>• Subgruppen-Analyse von 2 Studien (1 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS) mit einer Dosierung von 3 bis 6 mg/kg oder 300 mg alle 4 Wochen zeigen sign. Effekte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mind. 1 Schub oder mind. 1 neuer Läsion.</li> </ul>
<p><b>Qizilbash et al.</b> Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. Clin Ther <b>2012</b>; 34 (1): 159-76.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 12 Studien eingeschlossen davon 7 RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schubfreiheit Glatiramer Acetat vs. Placebo nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 1,35 (95% KI:0,99 bis 1,84) Glatiramer Acetat vs. Interferone nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,99 (95% KI:0,93 bis 1,06)</li> <li>• Anzahl der Schübe Glatiramer Acetat mit einem stat. sign. Vorteil vs. Placebo SMD -0,54 (95% KI:-0,89 bis -0,19, I<sup>2</sup>=67.5%)</li> <li>• Progression Glatiramer Acetat vs. Placebo nicht stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,69 (95% KI:0,42 bis 1,13) Glatiramer Acetat vs. Interferone stat. signifikant unterschiedlich mit RR 0,82 (95% KI:0,68 bis 0,98)</li> <li>• EDSS Glatiramer Acetat mit einem stat. sign. Vorteil vs. Placebo SMD -0,25 (95% KI:-0,49 bis -0,04) nach 13 bis 24 Monaten und SMD -0,39 (95% KI:-0,66 bis -0,11) nach &gt;24 Monaten</li> </ul>
<p><b>Roskell et al.</b> Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Curr Med Res Opin <b>2012</b>; 28 (5): 767-80.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Netzwerk-Meta-Analyse (Indikation RRMS). 17 RCTs eingeschlossen, davon 14 mit Daten zur annualisierten Schubrate.</p> <p>Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse zur Relativen Annualisierten Schubrate im Vergleich zu Fingolimod:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Glatiramer Acetat 20 mg 1,43 (95% KI: 1,16 bis 1,77)</li> <li>• stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-b 250 mcg 1,51 (95% KI: 1,22 bis 1,86)</li> <li>• stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 22 mcg 1,67 (95%</li> </ul>

	<p>KI: 1,32 bis 2,10)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 30 mcg 1,93 (95% KI: 1,59 bis 2,34)</li> <li>• stat. sign. Vorteil Fingolimod vs. Interferon beta 1-a 44 mcg 1,55 (95% KI: 1,26 bis 1,90)</li> </ul> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren:</b>  „Our study demonstrated that fingolimod significantly reduces relapse frequency in patients with RRMS compared with current first-line disease-modifying therapies.”</p> <p>Allerdings weisen die Autoren auch deutlich auf die Limitationen des Reviews hin: “The key limitations of this study are the persisting heterogeneity even after adjusting for covariates and the variability in outcome definition across the included trials.”</p>
<p><b>Zintzaras et al.</b>  Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis.  Clin Ther <b>2012</b>; 34 (4): 857-69.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Netzwerk-Meta-Analyse. 109 Artikel eingeschlossen. Netzwerk zu 145 Behandlungen mit 59 direkten Vergleichen mit Placebo und 8 mit Interferon beta-1b.</p> <p><u>Sign. Ergebnisse der direkten Vergleiche vs. Placebo</u></p> <p><i>Schubfreiheit</i>  Fingolimod (5 mg) OR 3.39 (1.61–7.14)  Natalizumab (300 mg) OR 3.04 (2.29–4.03)  Fingolimod (0.5 mg) OR 2.85 (2.15–3.78)  Interferon beta-1a (44 mcg) OR 2.47 (1.50–4.07)  Interferon beta-1a (22 mcg) OR 1.93 (1.17–3.21)</p> <p><i>Keine Krankheitsprogression</i>  Natalizumab (300 mg) OR 1.97 (1.43–2.72)  Interferon beta-1a (30 mcg) OR 1.86 (1.01–3.42)  Fingolimod (0.5 mg) OR 1.49 (1.06–2.08)</p> <p><u>Sign. Ergebnisse der indirekten Vergleiche vs. Interferon beta-1b (250 mcg)</u></p> <p><i>Schubfreiheit</i>  Interferon beta-1a (44 mcg) +methylprednisolone (200 mg/d PO) OR 10.77 (6.38–19.4)  Interferon beta-1a (30 mcg) +Natalizumab (300 mg) OR 2.61 (2.21–3.08)  Natalizumab (300 mg) + Glatiramer acetate (20 mg) OR 2.34 (1.70–3.23)  Glatiramer acetate (40 mg) OR 2.08 (1.47–2.95)  Fingolimod (5 mg) OR 1.94 (1.63–2.30)  Fingolimod (0.5 mg) OR 1.82 (1.51–2.20)  Fingolimod (1.25 mg) OR 1.75 (1.41–2.19)  Interferon beta-1a (30 mcg) + Methylprednisolone (500 mg/d PO) OR 1.56 (1.08–2.24)</p> <p><i>Keine Krankheitsprogression</i>  Glatiramer acetate (20 mg) + Mitoxantrone (12 mg/m2) OR 3.29 (1.58–6.83)</p> <p>Anmerkung FBMed: es wurden nur Ergebnisse zu den auf S. 2 berücksichtigten Wirkstoffe übernommen.</p>

## Indikation SPMS

<p><b>Nikfar et al.</b></p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 9 RCTs wurden eingeschlossen,</p>
-----------------------------	--

<p>A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. Clin Ther <b>2010</b>; 32 (11): 1871-88.</p>	<p>davon 4 mit ins. 2.639 Patienten mit SPMS – 3 dieser RCTs sind bei La Matina et al. 2012 enthalten).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Keine stat. sign. Differenz</u> zwischen IFN beta (alle) vs. Placebo im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 1,11, 95% KI: 0,79-1,55; 3 RCTs, sign. Heterogenität <math>p &lt; 0,001</math>).</li> <li>• Subgruppen-Analyse von 2 Studien zu IFN beta 1b zeigt <u>keine stat. sign. Differenz</u> im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 0,93, 95% KI: 0,75-1,14; 2 RCTs, keine sign. Heterogenität).</li> </ul>
--	---

## Leitlinien

### Indikation RRMS

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b>          Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, <b>S1-Leitlinie.</b>  <b>2008</b></p>	<p>Für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS beim schubförmigen Verlauf sind in Deutschland aufgrund einer oder mehrerer erfolgreich verlaufender Klasse-I-Evidenz-Studien folgende Präparate zugelassen und können zur Reduktion der Schubfrequenz und -schwere eingesetzt werden (A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon-beta-1b, Interferon-beta-1a. Alle drei zugelassenen Präparate reduzieren signifikant die Schubfrequenz, die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität (↑↑). Für Avonex und Rebif konnte in den Zulassungsstudien beim schubförmigen Verlauf auch eine verminderte Krankheitsprogression unter der Behandlung gezeigt werden (↑).</li> <li>• Glatirameracetat: Anhand der vorliegenden Studien kann Copaxone daher ebenfalls als Basistherapie der ersten Wahl bei der schubförmigen MS angesehen werden (↑↑).</li> <li>• Natalizumab (Tysabri: 300 mg i. v. alle 4 Wochen, bei Schüben unter obigen Basistherapien oder auch bei unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität)</li> <li>• Azathioprin. Diese früher häufiger in der MS-Behandlung eingesetzte Substanz wird heute aufgrund der unbefriedigenden Studiensituation mit kleinen, z. T. sehr heterogenen Kollektiven und differierenden Ergebnissen lediglich als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS angesehen.</li> <li>• Mitoxantron (alle 3 Monate bei Versagen der Basistherapie).</li> </ul> <p>Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat (A).</li> <li>• In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten (z. B. begleitende Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder ablehnende Haltung gegenüber regelmäßigen i. m./s. c. Injektionen) kommen weitere Substanzen wie IVIG oder Azathioprin für die Basistherapie infrage (B).</li> <li>• Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN-b auf GA und umgekehrt) bzw. Therapieeskalation, wobei Natalizumab hierfür an erster Stelle steht (B).</li> </ul>
---	---

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (S2-Leitlinie 2012)</b> DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose</p>	<p><b>Neue Erkenntnisse aus der aktuellen S2-Leitlinie zur Gleichwertigkeit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei große, prospektive Vergleichsstudien haben die Gleichwertigkeit von Glatirameracetat und Interferon-beta-Präparaten (IFN-β) in der Basistherapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bestätigt.</li> <li>• Natalizumab ist mit dem Risiko der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) assoziiert. Belastbarster Risikofaktor ist die Dauer der Therapie mit Risikoanstieg nach einer Therapiedauer von mehr als 24 Monaten. Daneben sind vorherige Immunsuppression und Positivität für JC-Virus-Antikörper mit einem höheren Risiko assoziiert.</li> <li>• Die mit Natalizumab assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hat eine Überlebensrate von 80 %. Früherkennung der Symptome verbessert die Prognose.</li> </ul> <p><b>Empfehlungen (Hinweis: kein LoE/SoE angegeben):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Frühtherapie der schubförmigen MS mit IFN-β-Präparaten oder Glatirameracetat ist als neues Paradigma zu empfehlen, nachdem 4 positive Studien mit Klasse-I-Evidenz vorliegen.</li> </ul> <p><i>Mit Fingolimod (FTY 720) ist die erste, moderne orale Therapie der schubförmigen MS verfügbar, zugelassen für Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Basisimmuntherapeutika sowie hochaktive Patienten.</i></p>
<p><b>NICE</b> <u>Natalizumab</u> for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. <b>2007</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab wird empfohlen als Behandlungsoption nur bei der rasch fortschreitenden schweren schubförmig remittierenden Multiplen Sklerosis.</li> </ul>
<p><b>NICE</b> <u>Multiple sclerosis</u>. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. <b>2003</b></p>	<p>Interventionen zur Behandlung der Krankheitsprogression</p> <p>Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen im Rahmen des Risk Sharing Scheme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferon</li> <li>• Glatirameracetat</li> </ul> <p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden mit Ausnahme von besonderen Bedingungen (vollständige Abklärung der Berücksichtigung von Risiken; formale Evaluation vorzugsweise in randomisierten oder anderen prospektiven Studien; Überwachung durch einen MS-Experten hinsichtlich der Nebenwirkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> <li>• Mitoxantron</li> <li>• Intraven. Immunglobuline</li> <li>• Plasmapherese</li> <li>• Hochdosiertes Methylprednisolon</li> </ul> <p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden (Evidenz zeigt keinen Nutzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamid</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-virale Mittel (z.B. Aciclovir, Tuberculin)</li> <li>• Cladribin</li> <li>• Langzeit-behandlung mit Corticosteroiden</li> <li>• Hyperbare Sauerstofftherapie</li> <li>• Linomid</li> <li>• Ganzkörperbestrahlung</li> <li>• Myelin-Basisches Protein</li> </ul>
<p><b>NICE</b>  <u>Fingolimod</u> for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.  <b>2012</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Fingolimod is recommended as an option for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis in adults, only if: they have an unchanged or increased relapse rate or ongoing severe relapses compared with the previous year despite treatment with beta interferon, <b>and</b> the manufacturer provides fingolimod with the discount agreed as part of the patient access scheme.”</li> </ul>

### Indikation SPMS

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b>  Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, <b>S1-Leitlinie.</b>  <b>2008</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einer sekundär progredienten MS ist der Behandlungserfolg mit einem <b>IFN-β-Präparat</b> wahrscheinlicher, wenn noch deutliche klinisch oder kernspintomographisch fassbare Hinweise für entzündliche Krankheitsaktivität (überdurchschnittlich rasche Behinderungsprogression, überlagerte Schübe oder Gadolinium anreichernde Herde) vorhanden sind (Hughes et al. 2003, Kappos et al. 2004) (↑ ↑).</li> <li>• Bei Patienten mit gesicherter SPMS und nur geringer Behinderungszunahme in den letzten 2 Jahren oder fehlenden Schüben bzw. fehlender subklinischer Krankheitsaktivität in der MRT (neue T2-Läsionen oder Gadolinium aufnehmende Herde) erscheint eine Behandlung mit <b>IFN-β wenig sinnvoll.</b></li> <li>• Bei rascher Progredienz sollte nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum die Therapie mit <b>Mitoxantron</b> erwogen werden.</li> <li>• Aufgrund von negativ verlaufenen Studien von <b>intravenösen Immunglobulinen</b> bei SPMS (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007) kann diese Therapieoption für diese Verlaufsform der MS nicht empfohlen werden (↓ ↓).</li> </ul>
---	--

### Indikation CIS

<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b>  Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, <b>S1-Leitlinie.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachdem für Avonex und Rebif (Dosierung 1 × 22 μg s. c. pro Woche) gezeigt werden konnte, dass bei Einsatz bereits nach dem ersten auf MS verdächtigen Ereignis (KIS) die Zeit bis zum Auftreten weiterer Schübe und auch die Krankheitsprogression im MRT signifikant verzögert werden kann (Jacobs et al. 2000, Comi et al.</li> </ul>
--	---

<p><b>2008</b></p>	<p>2001a) (↑ ↑), wurde nun auch für Betaferon in der BENEFIT-Studie Vergleichbares gefunden (Kappos et al. 2006).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Wirksamkeit der Präparate war besonders deutlich bei Patienten mit initial hoher Läsionslast im MRT (Barkhof et al. 2003, O’Connor 2003, Filippi et al. 2004) (↑).</li> <li>• Auf dieser Subanalyse gründend, erfolgte die Zulassung von Avonex und Betaferon für das klinisch isolierte Syndrom (KIS), wenn „ ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS besteht “. Rebif hat die Zulassung für die sog. „ McDonald Kriterien erfüllende MS “ erhalten, so dass auch hiermit ein sehr früher Therapiebeginn möglich ist.</li> <li>• Für Betaferon wurde in der Nachbeobachtung der BENEFIT-Studie nun ein 3-Jahres-Datensatz vorgelegt, der für eine wirksame Reduktion der Behinderung spricht, wenn die Therapie schon nach dem ersten Schub begonnen wird (Kappos et al. 2007b).</li> <li>• Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit der IFN-β-Präparate werden allgemein anerkannt (Rio et al. 2005).</li> </ul>
--------------------	---

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

#### Indikation RRMS

<p><b>NICE</b>  <u>Teriflunomide</u> for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis Draft scope (Pre-referral)  <b>2012</b></p>	<p><i>Aufgeführte Komparatoren von Teriflunomid</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta interferon</li> <li>• glatiramer acetate</li> <li>• fingolimod (subject to NICE appraisal)</li> <li>• standard care with no disease-modifying treatment</li> </ul>
---	--

### Vergleichende RCTs mit aktiven Komparatoren

#### Indikation RRMS

<b>Interferon beta vs. Glatiramer</b>	
<p><b>Mikol</b>            Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised,</p>	<p><u>Interferon beta-1a vs. Glatirameracetat</u>            Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub (prim. Outcome).</p>

parallel, open-label trial. Lancet Neurol <b>2008</b> ; 7: 903–14	
<b>O'Connor</b> 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study Lancet Neurol <b>2009</b> ; 8: 889–97	<u>Interferon beta-1b vs. Glatirameracetat</u> Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der prim. Outcomes: Schubrisiko, Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate.
<b>Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1a</b>	
<b>Panitch</b> Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology <b>2002</b> ;59:1496–1506	<u>Interferon beta-1a 44 µg 3-mal/Woche (Rebif) vs. 30 µg 1-mal/Woche (Avonex)</u> Stat. sign. Vorteil für Rebif beim Anteil der schubfreien Patienten nach 24 und 48 Wochen (OR 1,9; 95% KI: 1,3-2,6, p=0,0005 bzw. OR 1,5; 95% KI: 1,1-2,1, p=0,009).

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Update Recherche 06.2012:

Cochrane Library am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting</b> explode all trees	321
#2	(relapse* OR relapsing*):ti,ab,kw and (MS OR multiple sclerosis):ti,ab,kw	1024
#3	(#1 OR #2)	1024
#4	(#3), from 2011 to 2012	67

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [1] | Trials [54] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [1] | Cochrane Groups [0]

4 Cochrane Reviews, 1 Other Review, 3 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh]	2732
#5	Search relapse* OR relapsing*[Title/Abstract]	105766
#6	Search MS OR multiple sclerosis[Title/Abstract]	209467
#7	Search (#5) AND #6	6984
#8	Search (#4) OR #7	7751
#11	Search (#4) OR #7 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	220
#12	Search HTA[Title/Abstract]	1161
#13	Search technology assessment[Title/Abstract]	2856
#14	Search technology report[Title/Abstract]	13
#15	Search systematic review[Title/Abstract]	31298
#16	Search (meta-analysis[Title/Abstract]) OR meta-analyt*[Title/Abstract]	37151

#17	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	39211
#18	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3394
#19	Search ((((((#12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18	66154
#20	Search (#8) AND #19	72
#21	Search (#11) OR #20	233
#22	Search (#11) OR #20 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	43

22 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) Leitlinien am 01.06.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms]	39043
#5	Search multiple sclerosis[Title/Abstract]	42451
#6	Search (#4) OR #5	49418
#8	Search (#4) OR #5 Filters: Guideline; Practice Guideline	62
#9	Search guideline*[Title]	42468
#10	Search (#6) AND #9	74
#11	Search (#10) OR #8	111
#12	Search (#10) OR #8 Filters: Publication date from 2011/05/01 to 2012/12/31	13

1 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „multiple sclerosis“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Update Recherche insgesamt **35** Quellen.

### Zusatzrecherche 10.2012:

Cochrane Library am 28.09.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] ex-	133

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	plode all trees	
#2	relapse* or relapsing*:ti,ab,kw or Secondary Progressive:ti,ab,kw or Progressive Relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12745
#3	MS or multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6714
#4	#2 and #3	1127
#5	Clinically Isolated Syndrome*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
#6	#1 or #4 or #5: from 2007 to 2012	457

Cochrane Reviews [25] | Other Reviews [9] | Clinical Trials [399] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [9] | Economic Evaluations [14] | Cochrane Groups [0]

19 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 28.09.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1165
#8	Search Clinically Isolated Syndrome*[Title/Abstract]	462
#9	Search relapse* OR relapsing*[Title/Abstract]	108131
#10	Search MS OR multiple sclerosis[Title/Abstract]	215672
#11	Search Secondary-Progressive[Title/Abstract]	1469
#12	Search Progressive-Relapsing[Title/Abstract]	64
#15	Search ((#12) OR #11) OR #9	108491
#16	Search (#15) AND #10	7555
#17	Search (#8) OR #16	7809
#22	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))))	87098
#26	Search (#17) OR #4	8307
#29	Search (#17) OR #4 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis;	237

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	Technical Report	
#30	Search (#26) AND #22	92
#31	Search (#29) OR #30	252
#32	Search (#29) OR #30 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	152

#32 75 Treffer in Datenbank aufgenommen

Nach Dublettenkontrolle ergab die Zusatzecherche insgesamt **97** Quellen.

---

#### Literatur:

**Casetta I, Iuliano G, Filippini G.** Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003982.

**Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintore M, Durelli L.** Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Stand: 2009. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005278.

**Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A.** Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68 (4): 441-8.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS).** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. (Online-Version, Stand: 17.07.2012). AWMF Leitlinien-Register Nr 030/050 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050l\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-07.pdf), Zugriff am 02.08.2012.

**Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP.** Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003; 361 (9357): 545-52.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien. Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose. In: Arzneimittelrichtlinien/Anlage 4 (Thiazolidindione, Azathioprin zur Behandlung der MS). Beschlussdatum: 03.05.2001. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001\\_05\\_03\\_AMR4-Thiazolidindione.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001_05_03_AMR4-Thiazolidindione.pdf), Zugriff am 29.03.2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008. Datum des Inkrafttretens:

10.04.2009. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_Banz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_Banz.pdf), Zugriff am 29 03 2012 .

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf), Zugriff am 15.06.2012.

**Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC.** Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71 (10): 766-73.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: IQWiG, 2012.

**La Mantia L, Munari LM, Lovati R.** Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004678.

**La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, Filippini G.** Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Stand: 2012. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (1): CD005181.

**Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G.** Mitoxantrone for multiple sclerosis. Stand: 2009. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002127.

**Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM.** Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (10): 903-14.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. Draft scope (Pre-referral). London: NICE, 2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. London: NICE, 2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. London: NICE, 2007.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. London: NICE, 2003.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. London: NICE, 2002.

**Nicholas R, Rashid W.** Multiple sclerosis. *Clin Evid (Online)* 2009.

**Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M.** A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis (Structured abstract). *Archives of Medical Science* 2010; 6 (2): 236-44.

**Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M.** A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32 (11): 1871-88.

**O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G.** 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (10): 889-97.

**Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B.** Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59 (10): 1496-506.

**Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R.** Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; 34 (1): 159-76.

**Rice GPA, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G.** Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002002.

**Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE, Eckert BJ, Tyas DA.** Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (5): 767-80.

**Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM.** Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012; 34 (4): 857-69.