

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Teriflunomid

Vom 20. Januar 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Anhang .....	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>23</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung .....	23
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>24</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32

5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	32
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) ...	42
5.3	Stellungnahme der Biogen GmbH.....	53
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	64
5.5	Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) .....	70
5.6	Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	76
5.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	81
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	87
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>91</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	91
1.1	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	99

## **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 folgenden 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**

Der Wirkstoff Teriflunomid wurde am 1. Oktober 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Juni 2021 hat Teriflunomid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Teriflunomid mit

dem neuen Anwendungsgebiet „Aubagio ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 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 gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Teriflunomid (Aubagio) gemäß Fachinformation**

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.01.2022):**

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

#### **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),

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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 Abs. 3 Verfo:

- zu 1. Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon beta-1a und Interferon beta-1b.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
  - Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
  - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
  - Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
  - Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
  - Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
  - Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
  - Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
  - Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021
  - Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für den Wirkstoff Teriflunomid erfolgte eine Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS). In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Teriflunomid wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Teriflunomid darstellen. Folglich ist diese Patientengruppe nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, stehen gemäß Zulassung folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Glatirameracetat, Interferon beta-1a sowie Interferon beta-1b.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Kindern und Jugendlichen werden Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, als Basistherapeutika angesehen. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose einer RRMS und leichten oder mittelschweren Verlaufsformen die Therapie mit einem der Beta-Interferon-Präparate oder einem Glatirameroid zu beginnen. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF- $\beta$  1a, s.c.) und Avonex® (INF- $\beta$  1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel

regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bei Erwachsenen bislang kein Unterschied zugunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.

Demnach werden für Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Glatirameracetat als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, bestimmt. Die Zulassung und Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.

Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Teriflunomid wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Teriflunomid. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „AUBAGIO ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose angezeigt.“

Die Bewertung bezieht sich auf Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die angegebene Obergrenze ist als überschätzt anzusehen, da die Berechnungen auch auf Daten von Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 9 Jahren sowie im Alter von 18 bis 19 Jahren beruhen. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019<sup>2</sup> durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen, die als nicht bewertbar eingestuft wurde.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aubagio (Wirkstoff: Teriflunomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teriflunomid ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Gesprächsleitfaden für Ärzte und Angehörige der Gesundheitsberufe sowie eine Patienteninformationskarte zur Verfügung zu stellen. Beide Materialien weisen u.a. auf das teratogene Potential von Teriflunomid hin.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/ oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

---

<sup>2</sup> Beschluss vom 20. Juni 2019 zu Fingolimod (Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)

Für Teriflunomid variiert die empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche (ab dem Alter von 10 Jahren) in Abhängigkeit vom Körpergewicht: Kinder und Jugendliche  $\leq 40$  kg Körpergewicht erhalten 1 x täglich 7 mg Teriflunomid, Kinder und Jugendliche  $> 40$  kg Körpergewicht erhalten 1 x täglich 14 mg Teriflunomid.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 10-Jährigen beträgt 37,6 kg und von 17-Jährigen 67 kg.<sup>3</sup>

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a werden für Kinder und Jugendliche in der Fachinformation keine konkreten Dosierungsempfehlungen gegeben, sodass für die Kostenberechnung auf die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene abgestellt wird.

Die Wirkstoffe Interferon beta-1b und Glatirameracetat sind gemäß der Fachinformationen bei Kindern unter 12 Jahren nicht anzuwenden, da für diese Patientengruppe jeweils nicht genügend Daten vorliegen.

---

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teriflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Interferon beta-1a	kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	52,1	1	52,1
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teriflunomid	7 mg - 14 mg	7 mg - 14 mg	1 x 7 mg - 1 x 14 mg	365	365 x 7 mg - 365 x 14 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52,1	52,1 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Glatirameracetat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Teriflunomid 7 mg	28 FTA	1 030,11 €	1,77 €	0,00 €	1 028,34 €
Teriflunomid 14 mg	84 FTA	3 020,76 €	1,77 €	0,00 €	3 018,99 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Interferon beta-1a 30 µg	4 PEN	1 712,21 €	1,77 €	149,83 €	1 560,61 €
Interferon beta-1b 250 µg	42 PLI	4 156,82 €	1,77 €	271,43 €	3 883,62 €
Glatirameracetat 20 mg	90 FER	3 400,98 €	1,77 €	163,66 €	3 235,55 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Teriflunomid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Juli 2021 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 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 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. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Dezember 2021 4. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:  
Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose,  
10 - 17 Jahre)**

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BAnz AT 03.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Teriflunomid gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Teriflunomid**

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT 14.02.2022 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juni 2021):**

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):**

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

ca. 350 – 1 200 Patientinnen und 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: 30. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teriflunomid ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Gesprächsleitfaden für Ärzte und Angehörige der Gesundheitsberufe sowie eine Patienteninformationskarte zur Verfügung zu stellen. Beide Materialien weisen u.a. auf das teratogene Potential von Teriflunomid hin.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Teriflunomid	13 405,15 € - 13 118,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	20 326,95 €
Interferon beta-1b <sup>4</sup>	16 875,25 €
Glatirameracetat <sup>1</sup>	13 121,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

---

<sup>4</sup> Ab 12 Jahren

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Teriflunomid  
(neues Anwendungsgebiet: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose, 10 bis 17 Jahre)**

**Vom 20. Januar 2022**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Dezember 2021 (BAnz AT 03.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Teriflunomid gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Teriflunomid**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juni 2021):

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

#### Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

ca. 350 bis 1200 Patientinnen und 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: 30. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Teriflunomid ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Gesprächsleitfaden für Ärzte und Angehörige der Gesundheitsberufe sowie eine Patienteninformationskarte zur Verfügung zu stellen. Beide Materialien weisen u. a. auf das teratogene Potential von Teriflunomid hin.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Teriflunomid	13 405,15 € – 13 118,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	20 326,95 €
Interferon beta-1b <sup>1</sup>	16 875,25 €
Glatirameracetat <sup>1</sup>	13 121,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>1</sup> Ab 12 Jahren



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Teriflunomid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2021 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**

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

#### **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:

##### **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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 10–17 Jahre)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teriflunomid
- **Handelsname:** Aubagio
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-700)

### Modul 1

(pdf 634,50 kB)

### Modul 2

(pdf 665,12 kB)

### Modul 3

(pdf 1,25 MB)

### Modul 4

(pdf 1,69 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/719/>

01.11.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teriflunomid (Aubagio®)

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren 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

a) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon- $\beta$  1a oder Interferon- $\beta$  1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

b) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$  1a oder Interferon- $\beta$  1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus)

Stand der Information: Mai 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2021 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 491,38 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
  - Mündliche Anhörung: 06.12.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(doc 57,50 kB)

### 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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teriflunomid - 2021-08-01-D-700*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. 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 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2013 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 um 12.00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### 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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.11.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	22.11.2021
Biogen GmbH	19.11.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.11.2021
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)	22.11.2021
Merck Serono GmbH	15.11.2021
Novartis Pharma GmbH	17.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Sommer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. zu Eulenburg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)						
Herr Prof. Dr. Lempert	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Wille	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Biogen GmbH						
Frau Dr. Behre	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Feghelm	Ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Altmann	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)						
Herr Prof. Dr. Mäurer	nein	ja	je	ja	nein	nein
Merck Serono GmbH						

Frau Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid/AUBAGIO®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Gegenstand dieses Dossiers ist ausschließlich die neu hinzugekommene Population der Kinder und Jugendlichen (<math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) mit Schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS). Für erwachsene Patienten mit RRMS wurde bereits 2013 ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-078).</p> <p>Mit der pädiatrischen Zulassung von Teriflunomid steht für Kinder und Jugendliche (<math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) erstmals eine oral applizierbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung, die als Erstlinientherapie eingesetzt werden kann.</p> <p>Im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten zeichnen sich pädiatrische Patienten durch eine erhöhte Schubrate (etwa 2-3 mehr Schübe pro Jahr) und vermehrte Läsionsaktivität in der MRT aus. Die Remission der neurologischen und motorischen Defizite erfolgt jedoch schneller und vollständiger, wodurch der Behinderungsgrad langsamer ansteigt als bei erwachsenen Patienten. Wegen des frühen Krankheitsbeginns erreichen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pädiatrische MS-Patienten trotzdem etwa 10 Jahre früher als erwachsene MS-Patienten einen vergleichbaren Behinderungsgrad (1).</p> <p>Um die Prognose zu verbessern, ist ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der verlaufsmodifizierenden Therapie anzustreben (2). Während bei Erwachsenen inzwischen eine ganze Reihe an Wirkstoffen zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS zugelassen ist, fehlen im pädiatrischen Bereich immer noch kontrollierte Verlaufsstudien und fundierte Therapierichtlinien. Für pädiatrische MS orientieren sich die Empfehlungen der S1-Leitlinie daher an den Behandlungsempfehlungen für erwachsene MS-Patienten, unter Berücksichtigung der eingeschränkten, altersabhängigen Zulassungen (2, 3).</p> <p>Die immunmodulatorische Therapie kann die MS zwar nicht heilen, den Verlauf der Erkrankung jedoch dahingehend modifizieren, dass die beschwerdefreie/-arme Zeit verlängert, der Progress der Erkrankung verzögert und die Krankheitsaktivität insgesamt verringert wird. Bei der Auswahl des optimalen Wirkstoffs für einen Patienten müssen daher immer das jeweilige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil sowie die individuellen Patientenpräferenzen und Lebensumstände berücksichtigt werden. Die Therapie sollte daher ausführlich mit dem Patienten diskutiert und im Einklang mit ihm beschlossen werden. Das Ziel der Immuntherapie ist die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) und der Erhalt der Lebensqualität sowie die Reduktion der per Kernspintomographie messbaren, subklinischen Krankheitsaktivität (1-3).</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, sollte eine immunmodulatorische Therapie zunächst mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 begonnen werden. Die konkrete Auswahl des Wirkstoffs sollte sich nach den Patientenpräferenzen und vorhandenen Komorbiditäten richten (3). Wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, kann eine initiale immunmodulatorische Therapie auch mit Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 begonnen werden. Dieser Empfehlung folgend, werden als verlaufsmodifizierende Basismedikation (Wirksamkeitskategorie 1) bei Kindern und Jugendlichen Interferon beta und Glatirameracetat zur Behandlung eingesetzt (1, 2). Die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Therapie sollte regelmäßig durch klinische Verlaufsuntersuchungen bestätigt werden.</p> <p>Bei etwa knapp zwei Dritteln der pädiatrischen RRMS-Patienten liegt kein hochaktiver Verlauf vor, hier sind Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 Mittel der ersten Wahl (3, 4). Ein Wechsel des Therapieregimes, ggf. auch eine Eskalation zu einem Wirkstoff einer höheren Wirksamkeitskategorie ist im langen Verlauf der chronischen Erkrankung MS immer wieder notwendig. Derzeit ist für Kinder und Jugendliche die Verfügbarkeit von wirksamen und verträglichen Wirkstoffen sehr begrenzt. Insbesondere fehlt es an einer oralen Behandlungsoption der Wirksamkeitskategorie 1, unter welcher eine deutlich bessere Therapieadhärenz beobachtet werden kann als bei zu injizierenden Wirkstoffen (5). Die Zulassung von Teriflunomid erweitert die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Neurologen erstmals um</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine oral applizierbare Therapie der Wirksamkeitskategorie 1, deren Wirksamkeit und Sicherheit zusätzlich zur bekannten Evidenz von erwachsenen RRMS-Patienten in einer spezifischen, mit pädiatrischen RRMS-Patienten durchgeführten RCT bestätigt wurde(6).</p> <p>Als selektiver und reversibler Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase hat Teriflunomid einen einzigartigen Wirkmechanismus (u. a. Inhibierung der Zellteilung von autoreaktiven T-Zellen und Verringerung des T-Zell-Rezeptorrepertoires; siehe auch Modul 2) im Vergleich zu den sonstigen im Anwendungsgebiet RRMS zugelassenen Wirkstoffen. Eine Behandlung mit Teriflunomid reduziert die jährliche Schubrate und die fortschreitende Behinderung kann verzögert werden (7). Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Teriflunomid ist mittlerweile über einen sehr langen Behandlungszeitraum (über 12 Jahre) hinweg, in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm sowie in Registerstudien nachgewiesen worden. In der RCT TERIKIDS wurde der Wirkstoff Teriflunomid bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren getestet (6, 8). Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung von Teriflunomid für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS steht für diese Patienten erstmals eine oral verfügbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung, die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden kann.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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.9, Zeile 10-17	<p>Anmerkung zur IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><b>Abschnitt 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p><b>Bewertung des Vorgehens des pU</b></p> <p>Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation in der Obergrenze überschätzt. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen und wurde dort als nicht bewertbar eingestuft [4]. Die Aufteilung der Zielpopulation in die Fragestellungen ist aufgrund</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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.9, Zeile 28-32	<p>fehlender Angaben nicht bewertbar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert:</p> <p><b>1.</b></p> <p>Eigene Berechnungen unter Berücksichtigung der vom pU prognostizierten Prävalenzen und der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Altersbereich von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren sowie der Annahmen des pUs zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit RRMS lässt sich eine Anzahl von 954 Patientinnen und Patienten Alter von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS in der GKV ermitteln.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung durch Sanofi:</b></p> <p>Trotz der bereits im Dossier diskutierten bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Ableitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, hat Sanofi die Patientenzahlen aus dem letzten Nutzenbewertungsverfahren in der pädiatrischen RRMS übernommen, da diese auch in den entsprechenden G-BA Beschluss aufgenommen wurden und somit hinreichend plausibel erscheinen (9).</p> <p>Auch durch die Verwendung der vom IQWiG vorgeschlagene Quelle Frahm et al. (10) für die Berechnung der Untergrenze bzw. einer alternativen Berechnung der Obergrenze der GKV-Versicherten</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die angegebene Obergrenze ist als überschätzt anzusehen, da die Berechnungen auch auf Daten von Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 9 Jahren sowie im Alter von 18 bis 19 Jahren beruhen. Die Berechnung zur Untergrenze der</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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>pädiatrischen MS-Patienten verbleiben Unsicherheiten in der Schätzung.</p> <p>Sanofi sieht daher die bisherige Spanne (490 – 1.672; Mittelwert: 1.081) der Anzahl pädiatrischer RRMS Patienten in ihrer Größenordnung weiterhin als plausibel an, wenngleich auch Sanofi der Ansicht ist, dass gerade die Obergrenze der Patientenzahl überschätzt sein könnte (11).</p>	<p>Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen, die als nicht bewertbar eingestuft wurde.</p>
S.12 Zeile 32-37	<p>Anmerkung zur IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p><b>Abschnitt 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Für Interferon-β 1a steht ein wirtschaftlicheres Präparat in der Wirkstärke 30 µg zur Verfügung, welches intramuskulär zu verabreichen ist (1-mal wöchentlich 30 µg) [15]. Gemäß Fachinformation ist das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren in der entsprechenden Dosierung mit dem von Erwachsenen vergleichbar [15]. Für Kinder von 10 bis 11 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen und für Jugendliche im Alter von 17 Jahren ist in der Fachinformation keine Information verfügbar.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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>Vorgeschlagene Änderung durch Sanofi:</b></p> <p>Das angesprochene Produkt ist zwar tatsächlich wirtschaftlicher, die Sicherheit und Wirksamkeit des vom IQWiG angeführten Wirkstoffes ist jedoch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren aufgrund einer mangelhaften Datenlage noch nicht erwiesen. Für Kinder unter 12 Jahren liegen, wie vom IQWiG korrekt angeführt, gar keine Daten vor. Ein Einsatz in der gesamten Zielpopulation der pädiatrischen RRMS von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren ist also gemäß Fachinformation gesondert abzuwägen. Die Datenlage des von Sanofi herangezogenen Produkts ist deutlich besser als für das vom IQWiG identifizierte, wirtschaftlichere Produkt. Sanofi schätzt dementsprechend das im Dossier dargestellte Produkt zur Berechnung der Kosten der zVT Interferon-beta 1a als adäquat ein.</p>	<p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a werden für Kinder und Jugendliche in der Fachinformation keine konkreten Dosierungsempfehlungen gegeben, sodass für die Kostenberechnung auf die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene abgestellt wird.</p> <p>Von den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Stark W, Gärtner J. Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2019;167(4):282-91.
2. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische multiple Sklerose. 2016.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie AWMF-Registernummer: 030/050. 2021. Verfügbar unter: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050\\_LL\\_Multiple\\_Sklerose\\_2021.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf). [Zugriff am: 11.05.2021]
4. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. Mult Scler. 2019;25(1):72-80.
5. Vermersch P, Suchet L, Colamarino R, Laurendeau C, Detournay B. An analysis of first-line disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using the French nationwide health claims database from 2014-2017. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102521.
6. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurology. 2021;20:1001-11.
7. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. Drugs. 2014;74(6):659-74.
8. Genzyme Corporation. NCT02201108 - Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108>. [Zugriff am: 13.03.2020]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose). Stand: 20. Juni 2019.
10. Frahm N, Peters M, Batzing J, Ellenberger D, Akmatov MK, Haas J, et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. Eur J Neurol. 2021;28(9):3173-6.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Teriflunomid (AUBAGIO®) zur Behandlung der pädiatrischen schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. 2021.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)

Datum	22.November 2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid (Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren), Nr. 1228, A21-96, Version 1.0, Stand: 28.10.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die pädiatrische Multiple Sklerose (MS) ist eine seltene Erkrankung und beginnt bei 98 % der Patienten mit einem schubförmigen Krankheitsverlauf. Im Erwachsenenalter stellen die Patienten sich häufig mit höheren Rückfallraten und einer größeren Läsionslast vor. Aufgrund des früheren Krankheitsbeginns treten irreversible Behinderung und sekundäre Progression oft in einem früheren Alter auf als erst bei im erwachsenen Alter diagnostizierten MS-Patienten. Weltweit sind ca. 30.000 Kinder und Jugendliche betroffen. In den ersten Erkrankungsjahren imponiert bei pädiatrischen Patienten eine im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten höhere Schubaktivität. 10 bis 15 Jahre nach anfänglich schubförmigem Verlauf gehen etwa 30–50 % der Patienten in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf (SPMS) mit oder ohne weitere Schübe über; nach mehr als 20 Jahren beträgt die Häufigkeit dieser Verlaufsform sogar bis zu 90 %. Pädiatrische MS-Patienten weisen mehr Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate auf als erwachsene MS-Patienten. Da die Rückbildung der Symptome nach einem Schub aber schneller und vollständiger ist, steigt der Behinderungsgrad langsamer an (1).</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Teriflunomid war bisher zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Im Verfahren zur Nutzenbewertung sah der G-BA für Teriflunomid einen Zusatznutzen für diese Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an (2). Seit 2021 ist Teriflunomid</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jetzt auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS zugelassen (3). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3, 5	<p><b><u>Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid</p> <table border="1" data-bbox="340 678 1223 1359"> <thead> <tr> <th data-bbox="340 678 551 762">Fragestellung</th> <th data-bbox="551 678 927 762">Indikation</th> <th data-bbox="927 678 1223 762">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="340 762 551 1241">1</td> <td data-bbox="551 762 927 1241">1. Kinder und Jugendliche <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist</td> <td data-bbox="927 762 1223 1241">Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="340 1241 551 1359">2</td> <td data-bbox="551 1241 927 1359">Kinder und Jugendliche <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS mit hochaktiver</td> <td data-bbox="927 1241 1223 1359">Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	1. Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	2	Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver	Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>									
1	1. Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus									
2	Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver	Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</p> <p>innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus)</p>	
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Unterscheidung in zwei Anwendungsgebiete ist für die AkdÄ adäquat und dem Versorgungskontext angemessen.</p> <p>Die ZVT entspricht bei beiden Fragestellungen der jeweiligen Zulassung der Wirkstoffe und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (4).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der vom G-BA festgelegten ZVT. Er legt aber keine randomisierten direkten Vergleiche von Teriflunomid mit Interferon (IFN) beta, Glatirameracetat oder Fingolimod (bei hochaktiver RRMS) vor. Der</p>		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pU führt auch keine Recherche nach Studien durch, die sich ggf. für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator eignen könnten. Insgesamt beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.</p> <p>Für IFN beta und Glatirameracetat liegen aber ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vs. Placebo bei RRMS vor. Die Zulassung wurde auf Basis von Beobachtungsstudien erteilt. Fingolimod ist bei hochaktiver RRMS nicht mit Placebo in einer RCT verglichen worden; der Zulassung liegt ein Vergleich mit IFN beta zugrunde. Ausreichende Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich sind somit nicht vorhanden.</p> <p>Grundsätzlich würde verfahrensmäßig noch die Möglichkeit bestehen zu prüfen, ob ein sogenannter Evidenztransfer im Rahmen dieser Nutzenbewertung gerechtfertigt ist (Übertragung der Daten von Erwachsenen mit RRMS auf Kinder von 10–17 Jahren mit RRMS). Der pU verfolgt diese Option nicht.</p> <p>Für Dimethylfumarat laufen aktuell noch zwei RCT vs. IFN beta, von denen eine (5) im September 2025 abgeschlossen werden soll, die zweite Studie wurde beendet (6). Ergebnisse liegen jedoch bisher noch nicht vor. Dimethylfumarat ist somit bisher bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Studie TERIKIDS</u></b></p> <p>Die vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studie TERIKIDS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie (Phase-III-Studie), an der 166 pädiatrische Patienten mit RRMS (medianer EDSS-Wert von 1,5) im Alter von 10 bis 17 Jahren (Randomisierung 2:1) in 22 Ländern weltweit teilgenommen haben. Die Studie bestand aus einer Screeningphase (bis zu vier Wochen), gefolgt von einer doppelblinden Behandlungsphase (bis zu 96 Wochen nach Randomisierung). Sie ist Basis der Zulassung von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen mit RRMS. Teriflunomid verringerte das Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs (primärer Endpunkt) nicht signifikant um 34 % im Vergleich zu Placebo (mediane Zeit: 75,3 vs. 39,1 Wochen; Hazard Ratio [HR] 0,66 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,39–1,1); p = 0,29). In einer vorgeplanten Sensitivitätsanalyse reduzierte Teriflunomid das kombinierte Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs oder einer hohen MRT-Aktivität signifikant um 43 % (mediane Zeit: 72,1 vs. 37,0 Wochen; HR 0,57 (95 % CI 0,37–0,87); p = 0,04).</p> <p>Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war in der Teriflunomid-Gruppe und der Placebo-Gruppe ähnlich (88,1 % vs. 82,5 % bzw. 11,0 % vs. 10,5 %). Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Zu den Nebenwirkungen, die in der Teriflunomid-Gruppe häufiger</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als in der Placebo-Gruppe berichtet wurden, gehörten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Alopezie, Parästhesien, Bauchschmerzen und eine erhöhte Kreatinphosphokinase. In der doppelblinden Phase wurden bei 1,8 % (2/109) der mit Teriflunomid behandelten Patienten Fälle von Pankreatitis im Vergleich zu keinem in der Placebo-Gruppe berichtet. Bei pädiatrischen Patienten, die in der offenen Phase mit Teriflunomid behandelt wurden, wurden zwei weitere Fälle von Pankreatitis sowie ein Fall von schwerer akuter Pankreatitis (mit Pseudopapillom) berichtet (3;7;8).</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Studie TERIKIDS ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs gegenüber den für die beiden Fragestellungen vom G-BA festgelegten ZVT nicht geeignet einen Zusatznutzen nachzuweisen. Sie wird von der AkdÄ daher übereinstimmend mit dem pU und dem IQWiG für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Zudem lässt die durch die Studie nicht erbrachte statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunkts gegenüber Placebo einen Zusatznutzen gegenüber den bisher etablierten krankheitsmodifizierenden Therapien als fraglich erscheinen. Ein geringerer Nutzen von Teriflunomid gegenüber der jeweiligen ZVT kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche ist ein Nutzen der vom pU propagierten Therapieadhärenz der oralen Gabe von Teriflunomid gegenüber der</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4B S. 59	parenteralen Applikation anderer in der Indikation zugelassener Wirkstoffe durch Studien bisher nicht belegt.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 4, 6	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der pU hat für die Fragestellungen 1 und 2 keine Daten für die Bewertung des Nutzens von Teriflunomid in der Indikation „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS“ vorgelegt. Die AkdÄ sieht daher für beide Fragestellungen übereinstimmend mit dem IQWiG einen Zusatznutzen für Teriflunomid gegenüber der jeweiligen ZVT als nicht belegt an.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Teriflunomid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als nicht belegt an.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Teriflunomid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als nicht belegt an.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Stark W, Gärtner J: Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2019; 167: 282-291.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>; [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20\\_Geltende-Fassung\\_Teriflunomid\\_D-078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Berlin, 20. März 2014.
3. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Aubagio® 7 mg, 14 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050LGI\\_S2e\\_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte\\_Erkrankungen\\_2021-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 17. Februar 2021.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853> (Phase 3 efficacy and safety study of BG00012 in pediatric subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (CONNECT)). Letzter Zugriff: 9. November 2021.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579681?term=BG00012&cond=Multiple+Sclerose%2C+Relapsing-Remitting&draw=2&rank=1> (Study assessing cognition in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with BG00012 (StarTec)). Letzter Zugriff: 9. November 2021.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (Aubagio®): Modul 4B: Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021\\_07\\_16\\_Modul4B\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021_07_16_Modul4B_Teriflunomid.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Stand: 16. Juli 2021.
8. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® – Teriflunomid: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). EMA/CHMP/289596/2021, Procedure No. EMEA/H/C/002514/X/0031/G. Amsterdam, 22. April 2021.

### 5.3 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	22.11.2021	
Stellungnahme zu	Teriflunomid/Aubagio®	
Stellungnahme von	Biogen GmbH	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2021 wurde für Teriflunomid (Aubagio®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1228) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) [1]</li></ul> <p>Die vorliegende Dossierbewertung umfasst die pädiatrische Indikationserweiterung für Teriflunomid mit dem Ziel, den Zusatznutzen von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zu bewerten.</p> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen sind (Avonex®, Plegridy®, Tecfidera®, Tysabri®) und plant weitere Indikationserweiterungen bzw. Neuzulassungen von Arzneimitteln in diesem Therapiegebiet. Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der vorliegenden Bewertung von Aubagio® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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)
u.a. S. 3	<p><b>Fragliche Definition der Teilpopulationen</b></p> <p>Biogen hinterfragt, nach welchen Kriterien die Teilpopulationen 1 und 2 für die vorliegende Nutzenbewertung festgelegt worden sind.</p> <p>Teriflunomid ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS angezeigt. Der G-BA teilt die Patienten in folgende Teilpopulationen ein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Kinder und Jugendliche <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</i></li> <li>2. <i>Kinder und Jugendliche <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i></li> </ol> <p>Anders als in den letzten Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren im Bereich der MS (z. B. Ozanimod) ist es aus</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Teriflunomid wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Teriflunomid darstellen. Folglich ist diese Patientengruppe nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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>Sicht der Biogen GmbH nicht angezeigt, die pädiatrische Patientenpopulation von Teriflunomid in nicht-hochaktive und hochaktive Patienten zu unterteilen, da Teriflunomid weder spezifisch für (hoch-)aktive Verlaufsformen zugelassen ist noch für diese gemäß der aktuellen Leitlinie empfohlen wird.</p> <p>Diese neue S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) führt die Einteilung der krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease Modifying Therapies, DMT) Wirksamkeitskategorien ein. Die Eingruppierung erfolgte anhand der Schubratenreduktion aus den Zulassungsstudien. Teriflunomid wird der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet, zu der ebenfalls Interferon beta, Glatirameracetat und Dimethylfumarat gehören. Die Wirksamkeitskategorie 1 wird zur Therapie von wahrscheinlich nicht hochaktiven Verläufen empfohlen. Für pädiatrische Patienten „gelten grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen wie für Erwachsene“ unter Berücksichtigung der Zulassung [2].</p> <p>Biogen macht in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, dass sich die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) verwendete Definition der kombinierten Teilpopulation aus zum einen naiven / vorbehandelten Patienten mit nicht-hochaktiven</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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>Erkrankung und zum anderen naiven Patienten mit hochaktiver Erkrankung nicht mehr aus der aktuellen S2k-Leitlinie vom 17.02.2021 [2] ableiten lässt und auch nicht übereinstimmt mit Aussagen, die der G-BA in Vorbereitung (Beratung) auf eigene aktuelle MS Verfahren getroffen hat.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die für die Nutzenbewertung geforderten Teilpopulationen sollten die Empfehlungen der S2k-Leitlinie berücksichtigen.</p>	
u.a. S. 3	<p><b>Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA hat für die vorliegende Nutzenbewertung für die Patientenpopulation der Fragestellung 2 (<i>Kinder und Jugendliche ≥ 10 bis &lt; 18 Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i>) die Wirkstoffe Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon-β 1a oder Interferon-</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Teriflunomid wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Teriflunomid darstellen. Folglich ist diese Patientengruppe nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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>β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>In vergangenen Nutzenbewertungen hat der G-BA entgegen der zu dem Zeitpunkt gültigen Leitlinien für Patienten, die trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen, neben den zugelassenen Wirkstoffen auch einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als zweckmäßig angesehen. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ozanimod wurde dem G-BA jedoch durch die diversen Stellungnahmen der klinischen Vertreter in der Anhörung deutlich, dass Patienten, die auf eine Basistherapie (Interferone oder Glatirameracetat) nicht ausreichend ansprechen und trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse mehrheitlich nicht mehr für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika in Frage kommen. Vielmehr werden diese Patienten regelhaft auf eine aktivere Therapie umgestellt. Infolgedessen hat der G-BA die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung von Ozanimod entsprechend angepasst [3]. Vergleichbares empfiehlt die spezifische S1-Leitlinie zur Behandlung der pädiatrischen MS. Dort</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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>wird die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die kein ausreichendes Ansprechen auf die Medikamente der verlaufsmodifizierenden Therapie der milden/moderaten Verlaufsform (Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat) zeigen [4].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sollte die Teilpopulation 2 in der vorliegenden Nutzenbewertung gelten, sollte analog zu den neuesten Erkenntnissen und des aktuellen G-BA-Beschlusses im Therapiegebiet der MS (Ozanimod) als zweckmäßige Vergleichstherapie allein Fingolimod bestimmt werden.</p>	
u.a. S. 9	<p><b>Höhe des Patientenpotentials ist eher unterschätzt</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die „...angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation in der Obergrenze überschätzt.“ sei. Das IQWiG macht diese Einschätzung daran fest, dass in der Ableitung der Prävalenz sowohl Patientinnen und Patienten zwischen 0 – 9 Jahren als auch im Alter von 18 und 19 Jahren eingeschlossen waren, die jedoch</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die angegebene Obergrenze ist als</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht in die relevante Altersspanne in der vorliegenden Nutzenbewertung umfassen. Betrachtet man jedoch zunächst die Grundgesamtheit an Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland, so erkranken gemäß der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [2] jedes Jahr zwischen 16 und 18 pro 100 000 Versicherten neu (Inzidenz) an MS. Gemäß einer bereits vom G-BA in mehreren Verfahren bestätigten Ableitung des Patientenpotentials über die Risikogruppe aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs, liegt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit RRMS unter Anwendung der aktuellen Datenlage bei ca. 244 000. Zur Ableitung der pädiatrischen Patientinnen und Patienten kann die Publikation von Stark <i>et al.</i> [5] aus dem Jahr 2009 herangezogen werden, die einen Anteil 3 – 5 % der MS-Fälle für Kinder und Jugendliche vor dem 16. Geburtstag angibt. So kann eine Untergrenze von ca. 4 900 und eine Obergrenze von ca. 9 300 MS-Patientinnen und Patienten von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit RRMS in der GKV in Deutschland abgeleitet werden. Die Angaben in der vorliegenden Nutzenbewertung erscheinen vor diesem Hintergrund nicht als überschätzt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>überschätzt anzusehen, da die Berechnungen auch auf Daten von Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 9 Jahren sowie im Alter von 18 bis 19 Jahren beruhen. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen, die als nicht bewertbar eingestuft wurde.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anpassung des Patientenpotentials anhand der bisher angewendeten Ableitung und vom G-BA bestätigten Anzahl von Patientinnen und Patienten mit RRMS.	
S. 12	<p><b>Keine zusätzlichen Kosten für notwendige GKV-Leistungen</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass „gemäß Fachinformationen für alle Therapien – mit Ausnahme von Glatirameracetat – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“ anfallen. Dazu gehören gemäß IQWiG Leistungen wie z. B. für Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberfunktion.</p> <p>Die Behandlung der RRMS ist unabhängig von der Wahl der krankheitsmodifizierenden Therapie unter Aufsicht eines in dieser Indikation erfahrenen Arztes durchzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass Einstellung und Überwachung der Therapie für alle Patienten durch einen Facharzt erfolgt. Daher fällt gemäß dieser Annahme die Abrechnung der Grundpauschale für Pädiater und</p>	<p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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>Fachärzte der (pädiatrischen) Nervenheilkunde und Neurologie für alle Patienten an und wird somit nicht als Zusatzleistung angesehen.</p> <p>Regelhaft in der Behandlung der MS fällt ebenfalls die Überwachung von Laborparametern wie die Erhebung eines Blutbildes (ggf. einschließlich chemischer Blutwerte), Leberfunktionstests, sowie ggf. Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests sowie die Blutdruckmessung zur üblichen Therapiekontrolle an. Damit handelt es sich bei den vom IQWiG festgestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.</p> <p>Diese Einschätzung deckt sich mit den aktuellen Angaben des G-BA im Beschluss für Ozanimod [3], der für die hier verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien ebenfalls keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angibt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es fallen bei den hier verwendeten Arzneimitteln keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. SANOFI GENZYME 2021. Fachinformation AUBAGIO® 7 mg Filmtabletten/AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose).
4. Prof. Dr. Peter Huppke & Prof. Dr. Jutta Gärtner 2016. S1 Leitlinie - Pädiatrische Multiple Sklerose.
5. Stark, W. & Gärtner, J. 2009. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes-und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 157, 67-80.

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid (Aubagio®) bei Multipler Sklerose (IQWiG-Berichte – Nr. 1228, Dossierbewertung A21-96, Version 1.0, 28.10.2021)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Teriflunomid (Aubagio®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.11.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Population von Kindern und Jugendlichen im Alter von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren [2].</p> <p>Der Wirkstoff Ozanimod (Zeposia®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung [3]. Bristol-Myers Squibb (BMS) beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Teriflunomid, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der Multiplen Sklerose und damit auch für zugelassene Produkte wie Ozanimod von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Nur wenige Betroffene mit Multipler Sklerose zeigen erste Krankheitsanzeichen schon im Kindes- oder Jugendalter [4]. Die Erkrankung pädiatrischer MS-Patient:innen ist in der Regel durch besonders hohe Krankheitsaktivität gekennzeichnet; sowohl Schübe als auch Läsionen treten bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Obwohl sich die Schub-Symptomatik meist wieder zurückbildet, entwickeln pädiatrische MS-Patient:innen aufgrund der frühen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstmanifestation bereits in jungem Lebensalter signifikante Behinderungen [5]. Kognitive Einschränkungen sind häufig, wobei das Risiko hierfür höher ist, je jünger die Patient:innen bei MS-Diagnose sind [6]. Insbesondere für pädiatrische Patient:innen ist daher eine frühzeitige und konsequent fortgeführte Therapie der MS von höchster Bedeutung, um eine Krankheitsprogression zu verhindern oder so weit wie möglich zu verzögern.</p> <p>Mit Teriflunomid steht pädiatrischen Patient:innen nun nach Fingolimod ein weiteres orales Präparat zur Verfügung, welches das Therapiespektrum relevant erweitert und eine wichtige neue Therapieoption darstellt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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 S. 17/22	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b></p> <p><i>Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Glatirameracetat gibt der pU die Kosten für mehrere Präparate an. In der vorliegenden Bewertung wird nur das jeweils wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bezüglich der Interferone und Glatirameracetat stehen mehrere Präparate zur Verfügung. Die Arzneimittel Avonex®, Rebif®, Plegridy®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone® und Clift® finden alle regelhafte Anwendung in der Behandlung von Patient:innen mit Multipler Sklerose und sollten daher, aus Sicht von BMS, im Dossier sowie in der Nutzenbewertung beachtet werden. Unter Anderem unterscheiden sich die Präparate in ihrer Darreichungsform: Über die differenzierte Applikationsart erweitern die Präparate das Spektrum möglicher Optionen auch innerhalb einer Wirkstoffklasse und generieren so einen relevanten Mehrwert für die Patient:innen. Aus Sicht von BMS ist es daher richtig und erforderlich, alle Präparate</p>	<p>Von den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Rahmen der Kostenermittlung heranzuziehen, um die tatsächlich anfallenden Kosten in der Versorgung abzubilden. Auf Basis der Versorgungsrealität, ist eine ausschließliche Berücksichtigung der preisgünstigsten Komparatoren nicht sachgemäß und vor dem Hintergrund der gültigen Regelungen fraglich. Eine dahingehende Formulierung findet sich nicht in den gültigen Modulvorlagen und äußert sich auch nicht in der gängigen Praxis bezüglich Preisverhandlungs- und Schiedsstellen-Verfahren. Eine realitätstreue Abbildung der Versorgung wird hier in der Regel über die Gewichtung von Präparaten mit Versorgungsanteilen erreicht. Die wirtschaftlichste zweckmäßige Vergleichstherapie in der Praxis entspricht nicht zwangsläufig der preisgünstigsten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021): Fachinformation Aubagio® 7 mg und 14 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2021, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014876> [zuletzt aufgerufen am 12.11.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): Teriflunomid (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teriflunomid-D-700.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teriflunomid-D-700.pdf) [zuletzt aufgerufen am 12.11.2021].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2021): Fachinformation Zeposia® Hartkapseln, Stand: September 2021 online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023003> [zuletzt aufgerufen am 12.11.2021].
4. Schiller S. et al. (2016): Was bei der pädiatrischen multiplen Sklerose zu beachten ist, in: DNP- Der Neurologe & Psychiater 2016; 17 (12): 32-40.
5. Renoux C. et al. (2008): The natural history of multiple sclerosis with childhood onset, in: Clinical Neurology and Neurosurgery 2008; 110 (9): 897-904.
6. Ekmecki O. (2017): Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A review of Clinical Neuropsychologic, and neuroradiologic Features, in: Behavioural Neurology 2017; 1-11.

## 5.5 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 10–17 Jahre)
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA            Chefarzt            Klinik für Neurologie            Klinikum Würzburg Mitte            Salvatorstr. 7            97074 Würzburg</p> <p>Prof. Dr. med. Judith Haas            FÄ für Neurologie            Vorsitzende BV DMSG</p> <p>Dr. med. Boris Kallmann            Kallmann Neurologie und multiple sklerose zentrum            bamberg (mszb)            Luitpoldstrasse 36            96052 Bamberg</p> <p>Im Namen des            Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose            (KKNMS)            Internet: <a href="http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de">www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</a></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erneut wurde für die vorliegende Bewertung kein externer Sachverständiger (Beraterin oder Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen) eingebunden. Dies wird mit der besonderen Bewertungssituation, nämlich, dass der pU keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlegt, begründet. Gerade für diese besondere Situation wäre die Einbindung eines externen Sachverständigen zur Erläuterung des besonderen Kontexts der kindlichen MS sinnvoll gewesen. Insbesondere hätten wir eine konkrete Einbindung eines Sachverständigen aus der Neuropädiatrie begrüßt.</p> <p>Die Beteiligung von Betroffenen durch Einbindung von Fr. Dr. Jutta Scheiderbauer ist zwar grundsätzlich zu begrüßen, in diesem Fall hätte aber eine Einbindung von Betroffenen mit kindlicher MS bzw. deren Eltern erfolgen müssen, denn die Betroffenen sehen sich anderen Herausforderungen gegenüber als in der Erwachsenenmedizin.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KKNMS

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>Anmerkung: Pädiatrische MS Patienten haben mehr und häufig größere und sog. Tumorähnliche Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate als Erwachsene. Die Rückbildung der Symptome nach einem Schub ist aber schneller und vollständiger, primär steigt der Behinderungsgrad daher langsamer an, Aufgrund des frühen Erkrankungsalters erreichen pädiatrische MS Patienten aber trotz dieses scheinbaren Vorteils einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als Erwachsene mit MS. Aber es besteht ein höheres Risiko neuropsychologischer Beeinträchtigung in einem sich kognitiv noch entwickelnden Gehirn. (Ruano et al.)</p> <p>Eine konsequente Immuntherapie zur Verhinderung entzündlicher Aktivität von Anfang an ist daher ebenso wie bei Erwachsenen sinnvoll und dringlich und zeigt meistens ein gutes Ansprechen. Ein wesentliches Problem mit den bisher zugelassenen Basistherapeutika liegt darin, dass aufgrund der notwendigen Injektionen bei Kindern und Jugendlichen wenig Akzeptanz für Interferone und Copaxone besteht. Die Grippe-ähnlichen Nebenwirkungen der Interferone machen zudem den Schulalltag von Kindern schwierig, was wiederum auch die Akzeptanz der Eltern beeinträchtigt und auch zu erheblichen Eltern Kind Konflikten und</p>	

Stellungnehmer: KKNMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belastungen führen kann. Gut tolerable orale Medikamente sind daher für die Behandlung der kindlichen MS von Nutzen. Eine Kohortenstudie mit mehr als 700 Teilnehmern hat zudem gezeigt, dass die neueren Substanzen wie Teriflunomide, Fingolimod, Dimethylfumarat, Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab den Injektionstherapien was Schubreduktion und MRT Aktivität angeht in der Behandlung der kindlichen MS überlegen sind (Krysko et al.).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte möglich sein, diesen offensichtlichen Nutzen einer oralen Substanz wie Teriflunomid in der Dossierbewertung abzubilden. Wir denken nicht, dass diese Aspekte – trotz bekannter Systematik des IQWiG – bei der Bewertung ausgeblendet werden dürfen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der zusammenfassenden Bewertung wird angegeben, der Zusatznutzen für die vordefinierte Fragestellung sei nicht belegt. Man fragt sich, ob diese Formulierung zutreffend ist – wenn letztlich keine Bewertung erfolgt ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: KKNMS

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>Vor dem Hintergrund, dass die Dossierbewertung des IQWiG veröffentlicht und damit auch an Patienten kommuniziert wird, sollte eine andere Formulierung gewählt werden. Nachdem aus den bekannten oben aufgeführten Gründen keine Bewertung durchgeführt wurde, müsste die zusammenfassende Bewertung als „nicht möglich“ klassifiziert werden. Wir fordern eine transparente Graduierung. Das Statement „Zusatznutzen nicht belegt“ sollte nur verwendet werden, wenn wirklich eine Bewertung stattgefunden hat.</p>	

## Literaturverzeichnis

Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, et al. (2019) Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents. A multicentre, retrospective, Italian observational study. *Mult Scler* Mar;25(3):399-407

Bartels F, Nobels K, Cooper G, et al. (2019) Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Mult Scler* Jun;25(7):927-936

Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. (2018) Trial of Fingolimod versus Interferon-beta 1a in pediatric multiple sclerosis. *New Engl J Med* Sep 13;379(11):1017-1027

Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. (2021) Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 20(12):1001-1011.

Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-014l\\_S1\\_Multiple-Sklerose\\_Kinderalter\\_2016-02-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02-abgelaufen.pdf)

Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020 Jul;88(1):42-55.

Milos RI, Szimaczek M, Leutmezer F, et al. (2018) Clinical and magnetic resonance imaging features of children, adolescents, and adults with a clinically isolated syndrome. *Eur J Paed Neurol* Nov;22(6):1087-1094

Ruano L, Branco M, Portaccio E, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1234-1242.

Otallah S, Banwell B (2018) Pediatric Multiple Sclerosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Reports* 18:76. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0886-7>

Waubant E, Banwell B, Wassmer E, et al. (2019) Clinical trials of disease-modifying agents in MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology* May 28;92(22):e2538-e2549

## 5.6 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid/Aubagio®
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2021 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Teriflunomid auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Teriflunomid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) (1).</p> <p>Innerhalb des Verfahrens werden zwei Teilpopulationen betrachtet. Die erste Teilpopulation bezieht sich auf Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Die zweite Teilpopulation schließt Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ein (2).</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die erste Teilpopulation ist Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung. Für die zweite Teilpopulation sieht der G-BA Fingolimod oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung der Zulassung) (2).</p> <p>Für beide Teilpopulationen legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor (3).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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. 12 IQWiG Nutzen bewertung	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie und Jahrestherapiekosten</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der Zulassung stellt Interferon beta-1a für die beiden zu betrachtenden Teilpopulationen eine adäquate Vergleichstherapie dar. Innerhalb des Wirkstoffs Interferon beta-1a sind die zwei Präparate Rebif® und Avonex® auf dem Markt, welche sich jedoch insbesondere hinsichtlich ihres Anwendungsgebietes, ihrer Dosierung und Art der Verabreichung grundsätzlich unterscheiden (4, 5).</p> <p>In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden Sicherheitsdaten zu Rebif® aus den Patientenakten von Kindern und Jugendlichen erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahren) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahren) dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. Rebif® kann daher ab einem Alter von 2 Jahren angewendet werden (4). Dahingegen ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Avonex® bei Kindern unter 12 Jahren noch nicht erwiesen und für Jugendliche im Alter von 17 Jahren liegt in der Fachinformation keine Information vor (5).</p>	<p>Von den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln wird in der Aufstellung der Kosten die wirtschaftlichste Option dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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>Die hier betrachtete Patientenpopulation von Teriflunomid umfasst Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren und kann daher uneingeschränkt mit der pädiatrischen Patientenpopulation von Rebif® (ab 2 Jahren) verglichen werden (1, 4). Dahingegen beschränkt sich die Eignung von Avonex® als zweckmäßige Vergleichstherapie auf Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 16 Jahren (5).</p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer berechnete die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Interferon beta-1a auf Basis der Therapiekosten von Rebif® (6). Vor dem Hintergrund der übereinstimmenden Patientenpopulation ist dies als korrektes Vorgehen zu werten.</p>	

## Literaturverzeichnis

- (1) Sanofi-aventis groupe. Aubagio® Fachinformation [online]. Juli 2021. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 04.11.2021].
- (2) IQWiG Nutzenbewertung IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 1228 Teriflunomid (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Oktober 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teriflunomid-D-700.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teriflunomid-D-700.pdf) [abgerufen am 04.11.2021].
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid: Nutzenbewertung Modul 4 [online]. Juli 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021\\_07\\_16\\_Modul4B\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021_07_16_Modul4B_Teriflunomid.pdf) [abgerufen am 04.11.2021].
- (4) Merck Europe B.V. Rebif® Fachinformation [online]. Dezember 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 04.11.2021].
- (5) Biogen Netherlands B.V. Avonex® Fachinformation [online]. September 2019. URL: <http://www.fachinfo.de/> [abgerufen am 04.11.2021].
- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid: Nutzenbewertung Modul 3 [online]. Juli 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5000/2021\\_07\\_16\\_Modul3B\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5000/2021_07_16_Modul3B_Teriflunomid.pdf) [abgerufen am 04.11.2021].

## 5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

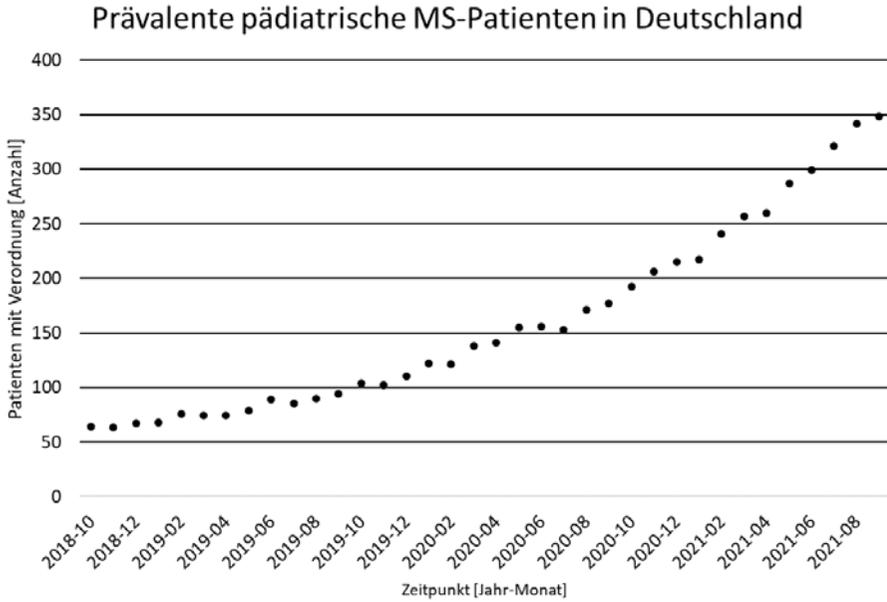
Datum	17. November 2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid/Aubagio
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten</b></p> <p>Der pU geht von einem jährlichen Anstieg der Prävalenz von ca. 5 % bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <math>\geq 10</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) in Deutschland aus. Er beruft sich dabei auf eine Publikation von Holstiege et al., die eine steigende Anzahl an RRMS-Patientinnen und -Patienten von 2009 bis 2015 beschrieben haben (1).</p> <p>Das IQWiG nennt neben der Publikation von Holstiege et al. eine Publikation von Frahm et al., deren Daten auf eine eher konstante Prävalenz von pädiatrischen RRMS-Patientinnen und -Patienten im Zeitraum von 2009 bis 2018 hinweisen (2).</p> <p>Diese beiden Publikationen werden in der Nutzenbewertung ohne Gewichtung gegenübergestellt, sodass die eigene Einschätzung des IQWiG zur Entwicklung der Prävalenz in den kommenden Jahren unklar bleibt.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH stimmt der Prognose des pU zu und geht ebenfalls von einer steigenden Prävalenz in dieser Indikation aus. Dies bestätigt eine aktuelle Analyse der Verordnungszahlen von Fingolimod, Glatirameracetat, Teriflunomid, Peginterferon-<math>\beta</math> 1a, Interferon-<math>\beta</math> 1a und Interferon-<math>\beta</math> 1b bei pädiatrischen Patientinnen und -Patienten im Alter von 10 – 17 in Deutschland (3). Die Analyse schloss sowohl gesetzlich- als auch privatversicherte Kinder und Jugendliche ein und erfasste die monatliche Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer der oben</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Patientenzahlen rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die angegebene Obergrenze ist als überschätzt anzusehen, da die Berechnungen auch auf Daten von Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 9 Jahren sowie im Alter von 18 bis 19 Jahren beruhen. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen, die als nicht bewertbar eingestuft wurde.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p>genannten Verordnungen zwischen Oktober 2018 und September 2021 (Abbildung 1).</p>  <table border="1"><caption>Estimated data for Abbildung 1</caption><thead><tr><th>Zeitpunkt [Jahr-Monat]</th><th>Patienten mit Verordnung [Anzahl]</th></tr></thead><tbody><tr><td>2018-10</td><td>65</td></tr><tr><td>2018-12</td><td>68</td></tr><tr><td>2019-02</td><td>72</td></tr><tr><td>2019-04</td><td>78</td></tr><tr><td>2019-06</td><td>85</td></tr><tr><td>2019-08</td><td>92</td></tr><tr><td>2019-10</td><td>100</td></tr><tr><td>2019-12</td><td>110</td></tr><tr><td>2020-02</td><td>120</td></tr><tr><td>2020-04</td><td>140</td></tr><tr><td>2020-06</td><td>155</td></tr><tr><td>2020-08</td><td>160</td></tr><tr><td>2020-10</td><td>175</td></tr><tr><td>2020-12</td><td>195</td></tr><tr><td>2021-02</td><td>215</td></tr><tr><td>2021-04</td><td>240</td></tr><tr><td>2021-06</td><td>260</td></tr><tr><td>2021-08</td><td>350</td></tr></tbody></table> <p><b>Abbildung 1:</b> Entwicklung der Patientenzahl mit Verordnungen in der Indikation pädiatrische MS. Dargestellt ist die monatliche Anzahl an gesetzlich und privat versicherten Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 – 17 Jahren mit einer Verordnung von Fingolimod, Glatirameracetat, Teriflunomid, Peginterferon-β 1a, Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b in Deutschland zwischen Oktober 2018 und September 2021. Quelle: Insight Health (3)</p>	Zeitpunkt [Jahr-Monat]	Patienten mit Verordnung [Anzahl]	2018-10	65	2018-12	68	2019-02	72	2019-04	78	2019-06	85	2019-08	92	2019-10	100	2019-12	110	2020-02	120	2020-04	140	2020-06	155	2020-08	160	2020-10	175	2020-12	195	2021-02	215	2021-04	240	2021-06	260	2021-08	350	
Zeitpunkt [Jahr-Monat]	Patienten mit Verordnung [Anzahl]																																						
2018-10	65																																						
2018-12	68																																						
2019-02	72																																						
2019-04	78																																						
2019-06	85																																						
2019-08	92																																						
2019-10	100																																						
2019-12	110																																						
2020-02	120																																						
2020-04	140																																						
2020-06	155																																						
2020-08	160																																						
2020-10	175																																						
2020-12	195																																						
2021-02	215																																						
2021-04	240																																						
2021-06	260																																						
2021-08	350																																						

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Analyse zeigt deutlich, dass die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit einer für diese Indikation zugelassenen Verordnung in Deutschland von Oktober 2018 bis September 2021 fast stetig gestiegen ist. Es ist daher auch davon auszugehen, dass die Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit RRMS in den nächsten Jahren konstant ansteigt.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der aktuellen Insight Health-Analyse aus Deutschland, ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH davon auszugehen, dass die Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit RRMS in Deutschland in den nächsten Jahren konstant ansteigen wird.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. 1. Holstiege J, A. S, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie (Bericht Nr. 17/09, veröffentlicht am 07.12.2017). versorgungsatlas.de. 2017.
1. 2. Frahm N, Peters M, Bätzing J, Ellenberger D, Akmatov MK, Haas J, et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. Eur J Neurol. 2021;28(9):3173-3176. Epub 2021/07/10.
1. 3. Insight Health. Verordnungszahlen bei pädiatrischen Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland (2018 - 2021). 2021.

## 5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Teriflunomid (Aubagio)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin 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>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Teriflunomid (Aubagio) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Teriflunomid im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, legt der G-BA Interferon-<math>\beta</math> 1a oder Interferon-<math>\beta</math> 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus fest. Für (B) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie legt der G-BA Fingolimod oder, sofern angezeigt, den Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon-<math>\beta</math> 1a oder Interferon-<math>\beta</math> 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	
<b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Teriflunomid**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Dezember 2021

von 12:00 Uhr bis 12:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi -Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Zietze

Frau Dr. Sommer

Herr Dr. zu Eulenburg

Frau Dr. Kurucz

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

Frau Dr. Henkel

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Dr. Behre

Frau Feghelm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Altmann

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können, glaube ich, wieder starten. Wir haben 12 Uhr. Herzlich willkommen erneut im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA für Sanofi zum dritten Mal heute Morgen. Herzlich willkommen an alle, die neu hinzugekommen sind. Wir sind jetzt im Anhörungsverfahren Teriflunomid, neues Anwendungsgebiet RRMS bei Kindern und Jugendlichen ab 10 bis 18 Jahre. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, als weitere pharmazeutischer Unternehmer Merck Serono GmbH, Novartis Pharma, Biogen, Bristol-Myers Squibb, dann hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine Stellungnahme abgegeben und das Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Sanofi ist erneut und zum dritten Mal für heute Frau Zietze zugeschaltet, dann Frau Dr. Sommer, Herr Dr. zu Eulenburg und Frau Dr. Kurucz, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Lempert, Herr Dr. Wille – Herr Wille? Sie teilen auch Ihren Desktop; gut, dann machen wir ein Fragezeichen dran –, für das Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose Herr Professor Dr. Mäurer, für Merck Frau Henkel

(Frau Giesl, Merck Serono: Sie ist anwesend, hat aber noch keinen Ton!)

– Okay. – und Frau Giesl, für Biogen Frau Dr. Behre und Frau Feghelm – Fragezeichen –, für Bristol Herr Altmann und Frau Hohmann und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst das Wort geben, um auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung und den Wirkstoff, einzugehen, danach würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde starten. Wer macht das? Sie wieder, Frau Zietze?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Ja, das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, dann haben Sie erneut das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön. Aller guten Dinge sind drei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sind Sie heute Nachmittag nicht mehr da?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Das habe ich nicht vor. – Nochmals vielen Dank für die Einladung. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch jetzt kurz die Vorstellung unserer Delegation. Herr Dr. zu Eulenburg ist verantwortlich für die Medizin, Frau Dr. Sommer für den Bereich Value und Access in der Multiplen Sklerose, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme. Mein Name ist Henny Zietze und ich leite immer noch den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Heute geht es in diesem Verfahren um die schubförmig remittierende Multiple Sklerose, RRMS, in der pädiatrischen Indikation für Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 17 Jahren. Zur Behandlung dieser Patienten stehen bisher nur wenige immunmodulatorische Wirkstoffe zur frühzeitigen verlaufsmodifizierenden Therapie zur Verfügung. Mit der Zulassung von Teriflunomid für diese Altersklasse wurden die Therapieoptionen nun um ein Arzneimittel erweitert.

Teriflunomid wurde 2013 erstmals im Anwendungsgebiet RRMS bei Erwachsenen zugelassen. Es hat sich über die Jahre im deutschen Versorgungsalltag bewährt und macht einen relevanten Anteil in der Versorgung erwachsener MS-Patienten aus. In der deutschen S2k-Leitlinie für die Therapie der MS wird Teriflunomid den Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie I zugeordnet. Die pädiatrische Zulassung erfolgte auf der Grundlage

von Daten aus der placebokontrollierten RCT-TERIKIDS. Mit Teriflunomid steht damit erstmals eine oral applizierbare Therapie der Wirksamkeitskategorie I für diese Altersgruppe zur Verfügung. Sanofi ist vom Wert von Teriflunomid auch für diese Altersgruppe überzeugt. Angesichts der Datenlage und der gängigen Bewertungspraxis wurde allerdings kein Zusatznutzen beansprucht, was vom IQWiG erwartungsgemäß bestätigt wurde. Aus unserer Sicht gibt es daher keine weiteren Punkte, die für uns zu diskutieren sind. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einleitung. Ich habe eine Frage an die Kliniker, die sich auf die Versorgungspraxis bezieht. Die entscheidende Frage für mich ist, ob die Patienten der Gruppe B – das sind die Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver Erkrankung trotz Vortherapie mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie – aus Ihrer Sicht eine relevante Zielpopulation von Teriflunomid darstellen oder umgekehrt: Werden Kinder und Jugendliche mit hochaktiver Erkrankung trotz Vortherapie in der Versorgung dann gleichwohl noch mit Teriflunomid behandelt? – Herr Mäurer, vielleicht können Sie uns aus Ihrer Erfahrung mit der Behandlung von MS-Patienten dazu etwas sagen, danach noch die AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS):** Herr Hecken, vielen Dank. – Mir ist es sehr wichtig, zu sagen: Ich bin kein Neuropädiater und habe keine große Erfahrung mit kindlicher MS. Wir behandeln – –

(Tonstörung)

Ich denke, bei der derzeitigen Studienlage von der Einordnung mit Teriflunomid wer MS hat#, wäre das für diese Gruppe der hochaktiven Patienten sehe ich im Moment keine Alternative. Da ist natürlich .... Therapie einer Bewertungskategorie-I-Substanz sicherlich im Moment das Mittel der Wahl. Da sehe ich tatsächlich überhaupt keinen Ansatz, jetzt auch ... Ansatz her, dass diese Gruppe in Betracht kommt. Interessanter ist es sicherlich für die, die im Umgang mit Interferon ... behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Lempert oder Herr Wille Ergänzungen dazu, oder sehen Sie das ähnlich?

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Das sehen wir genauso.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. – Dann eröffne ich die Fragerunde. Wer möchte? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und die Praktiker zu Seite 6 der Nutzenbewertung. Wir haben keinen aktiven Vergleich. Gibt es Ergebnisse zur Morbidität und zur Lebensqualität? Das IQWiG schreibt, dass es bei dem Vorher-Nachher-Vergleich in der Studie CA209-143 für die Daten der Morbidität und Lebensqualität eine Verschlechterung im MID um zehn Punkte gibt. Können Sie dazu etwas ausführen, weil es relevante Daten sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – pU? – Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Das ist eine medizinische Frage an die Medizin. Herr zu Eulenburg, können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Dr. zu Eulenburg (Sanofi-Aventis):** Ja, gerne. – Könnten Sie die Frage noch mal wiederholen? Ich habe es akustisch nicht gut verstanden. Vielleicht könnten sie etwas lauter sprechen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, bitte. Seite 6 der Nutzenbewertung.

**Frau Teupen:** Genau, auf Seite 6 der Nutzenbewertung steht etwas zu den Daten zu Morbidität und Lebensqualität im Vorher-Nachher-Vergleich bei der Studie CA209-143, den Sie vorgelegt haben. Dabei geht es um eine Verschlechterung dieser beiden

patientenrelevanten Endpunkte im MID von 10. Vielleicht können Sie dazu aus Ihrer Sicht die Bedeutung dahinter erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr zu Eulenburg.

**Herr Dr. zu Eulenburg (Sanofi-Aventis):** Wenn ich auf die publizierte Studie eingehe, die TERIKIDS-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde, wird hier eigentlich festgestellt, dass es eine wirksame und sichere Therapie ist, und da wird eigentlich nicht besonders auf die Lebensqualität eingegangen. Darauf kann ich jetzt nicht konkret eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, unbefriedigend?

**Frau Teupen:** Ja. Das IQWiG schreibt auf jeden Fall: „Der pU hat anhand von Vorher-Nachher-Vergleichen in dieser Studie diese Daten vorgelegt.“ Das finden Sie auf Seite 6 der Nutzenbewertung in der Mitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fasshauer vielleicht zur Ergänzung und dann noch mal Herr zu Eulenburg.

**Frau Fasshauer:** Die Fragen zur Lebensqualität interessieren uns als Patientenvertreter besonders. Da haben wir wirklich gute Daten vermisst. Aber was mich sehr irritiert – – Ich meine, es gibt einen kombinierten Endpunkt: Zeit bis zum nächsten Schub oder neue MRT-Herde. Das haben wir in bisherigen Studien so noch nie erlebt. Wie gesagt, nur diese Kombination hat eine leichte Positivität erbracht. Ich meine, die wichtigen Endpunkte für MS-Betroffene sind natürlich die Schübe, ist das Fortschreiten der Erkrankung, und die MRT-Aktivität ist ein Surrogatparameter. Also, wie wundersam das hier zusammengefügt ist – – Kann mir jemand erklären, warum dieser Kunstgriff gemacht wurde?

**Herr Dr. zu Eulenburg (Sanofi-Aventis):** Dazu würde ich gerne etwas sagen. – Es liegt daran, dass die Studie nur eine relativ kleine Population hat. Aufgrund der pädiatrischen Indikation haben wir nur relativ wenige Patienten. Es ist immer sehr schwer, die Studien voll zu rekrutieren. Dann muss man mit kleineren Gruppen arbeiten. Auch in dem Editorial zu den Papern ist eigentlich genau die Erklärung geliefert worden, dass die Studie im Prinzip unterpower gewesen ist, um den Effekt auf die Schubrate signifikant darzustellen. In dem kombinierten Endpunkt, in dem man beides zusammenrechnet, hat man die notwendige Sensitivität. Also, die MRT-Aktivität war höher als ursprünglich angenommen; deshalb ist die Power der Studie verzerrt worden, aber die Wirksamkeit, die wir hier sehen, ist konsistent zu dem, was wir auch in den Phase-III-Studien gesehen haben: Themse und Tower, wo wir eine 30-prozentige Senkung der Schubrate sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Mäurer, Sie haben sich eben bewegt; das habe ich irgendwie als Wortmeldung gedeutet.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS):** Das war keine Wortmeldung, aber ich kann das durchaus kommentieren. Das Problem bei der Studie ist ... (akustisch unverständlich) das Design sehr defensiv gewählt worden, sodass ich es aus klinischer Sicht sehr gut finde, dass man den MRT-Endpunkt zum Wechsel in die Open-Label-Phase gewählt hat. Ich würde mein Kind, wenn da MRT-Aktivität ist, Surrogatmarker hin oder her, nicht gerne in der Studie lassen, wenn ich sehe, da ist irgendwas am Gären. Von daher finde ich diese Wahl für die Studie in Ordnung. Das hat dazu geführt, dass relativ viele Kinder aus der Placebogruppe sehr früh in die Open-Label-Phase gegangen sind, was insgesamt dazu führt, dass die Studie ihren primären Endpunkt erst einmal nicht erreicht hat, der definiert war. Das ist auch so in der Kommunikation gesagt worden. Ich akzeptiere, dass man hier dieses Vorgehen gewählt hat. Ich sehe darin doch eine gewisse Defensivität, weil es um pädiatrische Patienten geht. – Vielleicht hilft das Frau Fasshauer weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Wille von der AkdÄ und dann wieder Frau Fasshauer. – Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Entschuldigung, ich hatte vorhin technische Probleme. – Ich wollte das im Grunde unterstützen, dass es ein Surrogatparameter ist. Das ist vielleicht verständlich, aber ich glaube, das muss man auch fairerweise so festhalten, dass diese MRT-Befunde erst mal Surrogatparameter sind, dass die Studie bezüglich des eigentlich klinisch relevanten Endpunktes zu keinem positiven Ergebnis gekommen ist. Ich glaube, das muss man fairerweise sagen. Ob man das in diesem Zusammenhang akzeptiert, ist vielleicht eine andere Frage, aber Fakt ist das erst mal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wille. – Frau Fasshauer noch mal.

**Frau Fasshauer:** Ich habe akustisch sehr schwer verstanden, was mein Vorredner gesagt hat. Natürlich weiß ich um die Wichtigkeit des Einbeziehens der MRT-Aktivität. Aber ich meine, diese Kombination ist etwas völlig Neues. Das haben wir bislang in Auswertungen so noch nicht erlebt. Wir haben all diese Endpunkte aneinandergesetzt und zusammengefügt, aber dass man diesen Endpunkt kombiniert einsetzt, war für uns sehr neu. Was mir auch wichtig ist: Ich meine, Teriflunomid wurde sowohl – das ist schon fast ein Jahrzehnt her – bei Erwachsenen als auch jetzt bei Kindern nur gegen Placebo getestet. Auch das ist eigentlich wirklich nicht mehr *lege artis*, dass man diese hochwirksame Substanzen gerade bei Kindern gegen Placebo und nicht gegen andere zugelassene Substanzen – das ist bei Kindern wirklich nur ein Interferon-Präparat – getestet hat. Das sind die einzigen, die für Kinder unter 18 Jahren zugelassen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Fasshauer.

**Frau Fasshauer:** Warum macht man das? Das ist meine Frage. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es dazu Anmerkungen vom pU?

**Frau Dr. Sommer (Sanofi-Aventis):** Das Studiendesign war mit der EMA abgesprochen. Problematisch bei Studien mit Kindern ist, dass Sie nur eine geringe Fallzahl haben. Wir haben versucht, eine signifikante Überlegenheit zu zeigen. Wenn man sich die Daten aus den Erwachsenenstudien anschaut, hat man die vierfache Menge an Patienten gebraucht, um hier überhaupt eine Überlegenheit zu zeigen. Würde man gegenüber Interferon vergleichen, was auch eine Möglichkeit ist, wie man vorgehen kann. Wenn man sagt, okay, das sind Basistherapeutika, die sowohl auf die Schubrate als auch auf die Behinderungsprogression etwa in einem vergleichbaren Rahmen wirken, würde man hier auch keine Überlegenheit zeigen. So ist man mit den Zulassungsbehörden übereingekommen, dass man dieses sehr zurückhaltende Design wählt. Das heißt, man ist dadurch, dass man über die MRT-Untersuchung die entzündliche Aktivität im Gehirn sehr engmaschig kontrolliert hat, in der Lage gewesen, Patienten zu erkennen, bei denen sich die entzündlichen Vorgänge fortsetzen, dass man diese Patienten sehr schnell innerhalb der Studie aus dem Placebo-Arm bzw. auch aus dem Teriflunomid-Arm herausnehmen und dann auf jeden Fall mit Teriflunomid weiter behandeln konnte, sodass das Ziel der Studie, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Teriflunomid auch bei Kindern und Jugendlichen darzustellen, damit erreicht wurde. Man hatte nicht vor, das Studienprogramm, das man bei Erwachsenen durchgeführt hat, noch mal komplett zu reproduzieren, sondern man wollte ausreichend viele Anhaltspunkte gewinnen, um zu sehen, inwieweit Teriflunomid auch bei Kindern wirkt und ob diese Verträglichkeit, die man von den Erwachsenen her kennt, in einem gewissen Rahmen übertragbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Sommer, für diese Erläuterung. – Herr Dr. Carl, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Carl:** Eine Frage an die klinischen Experten: Welche Erfahrungen haben Sie mit der klinischen Akzeptanz der initialen Nebenwirkungen bei dem Teriflunomid im Vergleich zu den injizierbaren Präparaten, die im Moment zugelassen sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Mäurer.

**Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS):** Ich kann das gerne kommentieren. Man muss sagen, die Injektionstherapie hat für jeden, der sie anwendet, egal, ob Erwachsener oder Kinder, eine gewisse Hürde, sei es wegen der Hautnebenwirkungen, sei es, dass die Spritze gegeben werden muss, auch bei Interferon mit den grippeähnlichen Nebenwirkungen, gerade am Anfang viel mehr Therapiebelastung, als wir das bei Teriflunomid sehen, was als orales Präparat relativ gut verträglich ist. Ich sage mal: Bis auf Durchfälle und vielleicht manchmal Magen-Darm-Beschwerden, die damit assoziiert sein können, sehen wir da eigentlich sehr wenig.

Ich will vielleicht noch anfügen: Wir haben häufig bei den Jugendlichen das Problem, dass eine Injektionstherapie schon mit sehr viel Streit und Problemen in der Familie behaftet sein kann. Da zu überzeugen, dass man sich regelmäßig injizieren muss, ist nicht so ganz einfach. Die Verfügbarkeit einer Tablette, die eine ordentliche Zulassungsstudie hat – und das ist TERIKID sicherlich –, ist schon okay. Das kann man bei aller Kritik an so einer Studie durchaus festhalten. Es gibt zwar – ich möchte es zur Vollständigkeit erwähnen – Studien, die belegen, dass, wenn sich Eltern um eine Injektionstherapie kümmern, die Adhärenz sehr gut ist, weil sich darum sehr viel rankt. Ich sehe aber trotzdem immer wieder, dass es zu Streit, zu sehr viel Auseinandersetzung, zu teilweise sehr pathologischen Mütter-Töchter-Verhältnissen kommt, wenn es um die Injektion geht. Ich sage aus klinischer Sicht, auf die Jugendlichen bezogen, weil ich bei Kindern nicht so viel Erfahrung habe: Die Verfügbarkeit einer oralen Substanz ist nicht schlecht. Ich begrüße das von klinischer Seite; deshalb würde ich auch die Nebenwirkungen nicht so hochhängen. Ich sehe das eigentlich als relativ unproblematisch. Es geht eher um die praktische Durchführung, die da eine gewisse Rolle spielt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mäurer. – Herr Professor Lempert.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Das kann man sicher unterstreichen. Mit der oralen Applikation ist das für viele praktikabler. Auf der Gegenseite stehen aber fünf Pankreatitiden, wenn ich das richtig gesehen habe, wenn man die spätere Open-Label-Phase mit dazu nimmt. Das ist in der Gesamtgruppe von 166 getesteten Kindern über einen begrenzten Zeitraum schon erheblich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. – Jetzt habe ich Frau Fasshauer.

**Frau Fasshauer:** MS ist eine lebenslange Erkrankung, die über Jahrzehnte lebensbegleitend therapiert werden muss. Wenn wir hier vom Nebenwirkungsprofil sprechen, zum Beispiel die Pankreatitis mit 1,8 Prozent, in der Blindphase waren es 2, in der unverblindeten Studienphase noch mal 2, sind das schwerwiegende Erkrankungen für Jugendliche und Kinder unter 18 Jahren. Ich will jetzt nicht auf den Haarausfall eingehen, der relativ hoch ist. Das sind alles Dinge, die überblickt werden können. Aber wie erklären Sie sich diese Pankreatitiden?

Die zweite Frage wäre: Ist ausführlich auch auf die embryotoxische und teratogene Wirkung eingegangen worden? Auch eine 16-, 17-jährige junge Frau kann schwanger werden und steht vor erneuten größeren Problemen. Meine Frage geht in diese Richtung: Gab es Schwangerschaften in der Studie? Und: Woher kommen die Pankreatitiden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer könnte dazu zunächst vom pU etwas sagen?

**Herr Dr. zu Eulenburg (Sanofi-Aventis):** Ich würde das gerne einordnen. Zum letzten Teil Ihrer Frage: Über Schwangerschaften in der Studie haben wir keine Information. In Bezug auf die pädiatrische Indikation wurden auch die RMP-Materialien angepasst. Da wird ganz klar geregelt, dass auch bei jugendlichen Mädchen die Verhütung zu gewährleisten ist, dass der Arzt über das Einsetzen der Menstruation informiert werden soll, um die größtmögliche Sicherheit herzustellen.

Was die Pankreatitiden angeht: Sie haben vollkommen recht, es sind in der Studienphase, in der Doppelblindphase und in der entblindeten Phase, Pankreatitiden aufgetreten. Das Medikament Teriflunomid wurde abgesetzt, es wurde eine beschleunigte Elimination durchgeführt, und alle diese Fälle haben sich entsprechend erholt. Die Pankreatitidenfälle waren schon vorher als eine seltene Nebenwirkung bekannt. Wir haben jetzt eine relativ kleine Patientengruppe in der pädiatrischen MS gehabt. Deshalb ist noch nicht abschließend zu klären, ob das wirklich eine Häufung ist, die sich dann in der Praxis bestätigen wird. Aber dieses Vorgehen wurde auch in das RMP-Material mit aufgenommen, um die Sicherheit darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr zu Eulenburg. – Gibt es dazu Anmerkungen von den Klinikern? – Nein, das nehmen wir so zur Kenntnis. Weitere Fragen, bitte! – Keine mehr. Dann sind wir flott durch. Frau Zietze, Sie dürfen noch einmal zusammenfassen, und dann hätten wir diese Anhörung auch abgeschlossen.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das mache ich gerne. – Ich möchte noch mal darauf hinweisen, dass die Studie TERIKIDS mit der EMA abgestimmt war, auch die Studiendesigns, die letztendlich immer ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Altersgruppe der 10- bis 17-Jährigen festgestellt hat und Teriflunomid auf dieser Basis die Zulassung erteilt wurde. Aufgrund des fehlenden Vergleichs versus zVT haben wir, wie gesagt, keinen Zusatznutzen abgeleitet. Damit wäre ich für heute fertig und bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Schönen Tag noch für diejenigen, die uns jetzt verlassen. – Wir machen um 13:30 Uhr mit dem metastasierten Rektalkarzinom weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:27

## **1.1 Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-061 Teriflunomid**

Stand: Mai 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Teriflunomid zur Behandlung der RRMS bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018 (RMS und PPMS)
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)

#### Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen

Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016  
Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO®	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.
Interferon beta-1a, L03AB07 Avonex®	<p>AVONEX ist indiziert für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</li> <li>– Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(FI Stand: September 2019)</p>
Rebif®	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Kinder und Jugendliche:

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n = 52) und Jugendlichen (n = 255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

(FI Stand: Januar 2020)

Interferon beta-1b  
L03AB08  
Betaferon<sup>®</sup>,  
Extavia<sup>®</sup>

Betaferon wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).
- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.
- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.

### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 – 16 Jahren, denen Betaferon 8,0 Mio. I.E. jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.

(FI Stand: September 2019)

Azathioprin  
L04AX01  
Imurek<sup>®</sup>

Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

### Kinder und Jugendliche

Multiple Sklerose

Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.</p> <p>(FI Stand: November 2019)</p>
<p>Glatirameracetat L03AX13 Glatirameracetat AbZ</p>	<p>Glatirameracetat AbZ wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Glatirameracetat AbZ ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die in begrenztem Umfang vorhandenen veröffentlichten Daten weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. Zur Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Glatirameracetat bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.</p> <p>(FI Stand: September 2019)</p>
<p>Fingolimod L04AA27 Gilenya®</p>	<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</li></ul> <p>–</p> <p>(FI Stand: Dezember 2019)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-061 (Teriflunomid)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 21. April 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse .....	6
3.2 Cochrane Reviews .....	13
3.3 Systematische Reviews.....	29
3.4 Leitlinien.....	59
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	70
Referenzen .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
ARR	Annualised relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
CDP	confirmed disability progression
CIS	clinically isolated syndrome
CoI	Conflict of interest
DAE	discontinuations due to adverse events
DIC	disability improvement confirmed
DMD	Disease modifying drug
DMF	dimethyl fumarate
DMT	Disease modifying therapy
DPC	disability progression confirmed
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
FGD	Fingolimod
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HA	highly active
HD	High Dose
HDA	high disease activity
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- $\beta$	Beta-Interferone
IM	Intramuscular
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	indirect treatment comparison
JCV	John Cunningham virus
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence
mcg	Mikrogramm
MRI	magnetic resonance imaging
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant

NEDA	no evidence of disability progression
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
PRMS	progressive relapsing MS
RES	Rapidly evolving severe
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SAE	Serious AE
SC	Subcutaneous
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	sub-optimal therapy
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Erwachsenen und pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS)

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Multipler Sklerose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 898 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 31 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### G-BA, 2008 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008

#### Fazit

- 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 Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von McDonald 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 Glucocorticoiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- 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.
- 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  $\geq 1,0$  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.
- 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.
- 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 %.
- 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 hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

- 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 %.
- 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.
- 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.
- 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 %.
- 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.
- *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*
- 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.

---

## **G-BA, 2012 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin

### **Anwendungsgebiet**

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt

---

#### **G-BA, 2014 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **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.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat

#### **Anwendungsgebiet**

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.

#### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod

### **Anwendungsgebiet**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- a) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Oder

- b) Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

### **Vergleichstherapie**

- a) Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie
- b) Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016

#### **Fazit**

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

---

## **G-BA, 2019 [10].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)

### **Anwendungsgebiet**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:

A1) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

A2) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

A1) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

A2) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

B1) Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

- A1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- A2) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- B1) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- B2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2018 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin

#### **Anwendungsgebiet**

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde

#### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
  - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
  - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2018 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab

#### **Anwendungsgebiet**

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind

### **Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
  - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
  - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
- c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind:
  - Best-Supportive-Care

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

- a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**La Mantia L et al., 2016 [15].**

Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)  
*Update vom Cochrane Review 'Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis' (first published in the Cochrane Library 2014, Issue 7)*

### **Fragestellung**

To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of people with relapsing-remitting (RR) MS.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit RRMS

#### Intervention:

- IFNs-beta (IFN-beta 1a (Rebif®, Avonex®) or IFN-beta 1b (Betaferon®, Betaseron®, Extavia®)

#### Komparator:

- GA

#### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants who experienced at least one relapse at 12 to 24 months and at the end of follow-up; number of participants whose condition worsened during the study; Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (AEs)
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Frequency of relapse, Time to first relapse after the start of the study, Percentage of participants free of disease activity

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 8. August 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=2904)

#### Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared the effects of GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009a; O'Connor 2009a)
- 4 Studien: compared GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013a; Mikol 2008; NCT01058005), with two comparing GA versus IFN-beta 1a 44 mcg SC (Mikol 2008; NCT01058005), one GA versus IFN-beta 1a 30 mcg IM (Lublin 2013a), one GA versus both

IFN-beta 1a 44 mcg SC and IFN-beta 1a 30mcg IM(Calabrese 2012), and one comparing GA versus IFN-beta 1a 44mcg SCand natalizumab (NCT01058005)

- The RCTs included in the review were homogeneous in terms of included populations, treatment schedules and outcome measures. All studies included only participants with active RRMS (prestudy relapse frequency ranging from 0.97 to 1.9) and low disability (EDSS 1.9 to 2.35).
- A total of 2904 participants were randomly assigned to IFNs (n=1704) and GA (n=1200).

#### Qualität der Studien:

- The risk of bias was variable across studies: incomplete outcome data was the main biased dimension (high risk of bias in all studies) because of high levels of dropout and missing data, followed by lack of blinding of participants and investigators and by selective outcome reporting (high risk of bias in three and two studies, respectively).
- All studies were at high risk for attrition bias.
- The quality of evidence for primary outcomes was judged as moderate for clinical end points, but for safety and some MRI outcomes (number of active T2 lesions), quality was judged as low.

#### Studienergebnisse:

##### **Number of participants who experienced at least one relapse at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences in effect at 24 months (RR 1.04, 95% CI 0.87 to 1.24; 3 Studien [2184 Patienten]) and at 36 months (RR 1.27, 95% CI 0.92 to 1.75; 1 Studie [509 Patienten]).

##### **Number of participants with confirmed worsening at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up**

- no significant differences were found when confirmed progression was analysed at 24 months (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.35; 3 Studien [2169 Patienten]) or at 36 months (RR 0.87, 95% CI 0.63 to 1.20; 1 Studie [487 Patienten])

##### **Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events**

- no significant differences were found between the two treatment groups (RR 0.95, 95% CI 0.64 to 1.40; 4 Studien [2685 Patienten]).
- Similar results were found when SAEs were considered (RR 0.99, 95% CI 0.63 to 1.56; 4 Studien [2685 Patienten]).

##### **Frequency of relapse**

- The rate ratio (1.06, 95% CI 0.95 to 1.18; 4 Studien) showed no difference between the two groups.
- At 36 months, data were provided by one study (Lublin 2013a); the rate ratio (1.40, 95% CI 1.13 to 1.74) was significantly higher in the IFN group (P value 0.002), favouring GA

##### **Time to first relapse**

- No differences were found (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16) without heterogeneity among studies

##### **Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes**

- Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or new contrast-enhancing T1 lesions at 24 months were similar (mean difference (MD)  $-0.15$ , 95% CI  $-0.68$  to  $0.39$ , and MD  $-0.14$ , 95% CI  $-0.30$  to  $0.02$ , respectively). However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD  $-0.58$ , 95% CI  $-0.99$  to  $-0.18$ , P value  $0.004$ , and MD  $-0.20$ , 95% CI  $-0.33$  to  $-0.07$ , P value  $0.003$ , respectively).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of people with RRMS, including clinical (e.g. people with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.

---

### **La Mantia L et al., 2016 [16].**

Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

#### **Fragestellung**

To assess the safety and benefit of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

#### **Methodik**

##### Population:

- Patienten mit RRMS

##### Intervention:

- Fingolimod

##### Komparator:

- Placebo oder DMDs

##### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 15 Februar 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5152)

#### Charakteristika der Population:

- 4 Studien: compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012),
- 1 Studie: compared fingolimod to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010),
- 1 Studie compared fingolimod to other DMDs (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate)

#### Qualität der Studien:

- We downgraded the quality of the evidence for all included outcomes at 24 months due to significant differences in reasons of incomplete outcome data between fingolimod 0.5mg and placebo groups. We further downgraded the quality of evidence for disability worsening, withdrawals due to adverse events, and MRI gadolinium-enhancing lesions due to insufficient information size and wide confidence intervals. We further downgraded the quality of evidence for withdrawals due to inconsistency.
- Overall we gave a GRADE rating of moderate for relapses, low for disability progression, very low for withdrawals due to adverse events, and low for MRI gadolinium-enhancing lesions .

#### Studienergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs intramuscular interferon beta-1a or other DMDs:

##### **Number of participants relapse-free at six,12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up**

- Data from one trial were available to evaluate the primary outcomes during the first 12 months of treatment with fingolimod 0.5 mg compared to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010).
- The overall results (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27; moderate quality evidence) indicated a slight advantage for fingolimod 0.5 mg in favouring freedom from relapse
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.15, 95% CI 1.06 to 1.24)

##### **Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up**

- The results indicated no difference in favouring freedom from disability worsening at 12 months between fingolimod 0.5mg and intramuscular interferon beta-1a (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06; low quality evidence)
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.01, 95% CI 0.98 to 1.05)

##### **Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events**

- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.51, 95% CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence)
- Significant risk was found when used at 1.25 mg (RR 2.69, 95% CI 1.54 to 4.72)
- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to serious adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.21, 95% CI 0.72 to 2.02), and significantly higher for fingolimod 1.25 mg (RR 1.85, 95% CI 1.15 to 2.96)

#### **Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up**

- The annualised relapse rate was evaluated by one trial at 12 months (Cohen 2010). A significant benefit for fingolimod 0.5 mg (RR 0.48, 95% CI 0.34 to 0.70) and fingolimod 1.25 mg (RR 0.61, 95% CI 0.47 to 0.78) doses compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

#### **Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.**

- The number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at 12 months was evaluated by the same trial (Cohen 2010); a slight advantage for fingolimod 0.5 mg (RR 1.12, 95% CI 1.05 to 1.19) and fingolimod 1.25 mg (RR 1.13, 95% CI 1.06 to 1.20) compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.

However, the data were inadequate, for the low number of head-to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.

#### *Kommentare zum Review*

- Berichtet wurden ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien

---

#### **He D et al., 2016 [13].**

Teriflunomide for multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

To assess the absolute and comparative effectiveness and safety of teriflunomide as monotherapy or combination therapy versus placebo or other disease-modifying drugs (DMDs) (interferon beta (IFN), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab) for modifying the disease course in people with MS.

## **Methodik**

### Population:

- Patienten mit MS

### Intervention:

- Teriflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie

### Komparator:

- Placebo oder DMDs

### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of participants with at least one relapse at one year or two years; The proportion of participants with disability progression as assessed by the EDSS; The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.
- Sekundäre Endpkt.: u.a. The annualized relapse rate at one year or two years; The number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; Mean change in HRQoL

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3231)

### Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day versus placebo for 2257 adults with relapsing forms of MS (Confavreux 2014; O'Connor 2011)
- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day with add-on IFN versus placebo in 650 people with relapsing MS (Freedman 2012; NCT01252355)
- 1 Studie: teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS (Vermersch 2014)

### Qualität der Studien:

- All studies had a high risk of detection bias for relapse assessment and a high risk of bias due to conflicts of interest. Among them, three studies also had a high risk of attrition bias due to a high dropout rate and two studies had an unclear risk of attrition bias. Generally, the higher the ratio of participants with missing data to participants with events, the greater potential there is for bias, especially for the high frequency of events. The potential impact of missing continuous outcomes increases with the proportion of participants with missing data. In addition, the studies of combination therapy with IFN and the study with IFN-1a as controls

also had a high risk of performance bias and a lack of power due to the limited sample. The evidence in this review was mainly derived from the two large-scale RCTs, in which the high risk of bias lead to low quality evidence for the results of relapse. The results of disability progression were also subjected to a serious indirectness of evidence because disability progression was confirmed in less than six months in both studies. The evidence for disability progression was very low.

#### Studienergebnisse:

##### **proportion of participants with at least one relapse at one year or two years**

- When administrated as monotherapy for 48 weeks to 115 weeks in Vermersch 2014, low dose of teriflunomide was inferior to IFN-1a on the proportion of participants with at least one relapse (RR 2.74, 95% CI 1.66 to 4.53, P value < 0.0001; 213 participants), but there was no difference in reducing the number of participants with at least one relapse for high dose of teriflunomide (RR 1.52, 95% CI 0.87 to 2.67, P value = 0.14; 215 participants).

##### **The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.**

- Vermersch 2014 reported the safety of teriflunomide as monotherapy after the core treatment period of 48 weeks to 115 weeks. Compared to IFN<sub>-1a</sub>, there was no difference for both doses of teriflunomide in the incidence of AEs (low dose: RR 0.97, 95% CI 0.92 to 1.04, P value = 0.43; 211 participants; high dose: RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.03, P value = 0.29; 211 participants) or SAEs (low dose: RR 1.57, 95% CI 0.64 to 3.84, P value = 0.32; high dose: RR 0.79, 95% CI 0.27 to 2.26, P value = 0.66).
- However, the incidence of AEs leading to discontinuation in the IFN group was higher than those in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.38, 95% CI 0.18 to 0.78, P value = 0.008; high dose: RR 0.50, 95% CI 0.26 to 0.96, P value = 0.04).
- The most commonly reported AEs (10% or greater) in either teriflunomide group were nasopharyngitis, headache, paraesthesia, diarrhoea, hair thinning, back pain and elevated ALT levels. Among these AEs, the incidence of diarrhoea in both teriflunomide groups was higher than that in the IFN<sub>-1a</sub> group (low dose: RR 2.87, 95% CI 1.36 to 6.07, P value = 0.006; high dose: RR 2.64, 95% CI 1.24 to 5.63, P value = 0.01). Compared to IFN<sub>-1a</sub>, hair thinning was more common with high-dose teriflunomide rather than low-dose teriflunomide (RR 20.20, 95% CI 2.77 to 147.14, P value = 0.003).
- However, elevated ALT levels occurred with a lower frequency in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.36, 95% CI 0.19 to 0.65, P value = 0.0009; high dose: RR 0.33, 95% CI 0.17 to 0.61, P value = 0.0005). In addition, influenza-like illness was reported more frequently with IFN<sub>-1a</sub> than with teriflunomide (low dose: RR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18, P value < 0.00001; high dose: RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.16, P value < 0.00001). There was a similar incidence of other AEs between the IFN-1a group and teriflunomide groups.

##### **Annualized relapse rate**

- Vermersch 2014 reported the data of annualized relapse rate after the treatment period of 48 weeks to 115 weeks (low dose: annualized relapse rate 0.41, 95% CI 0.27 to 0.64; 109 participants; high dose: annualized relapse rate 0.26, 95% CI 0.15 to 0.44; 111 participants; IFN-1a: annualized relapse rate 0.22, 95% CI 0.11 to 0.42; 104 participants). However, we could not calculate the total number of relapses and the standard error due to the variable duration of follow-up, consequently we could not calculate the rate ratio. However, the

authors reported the RR on annualized relapse rate, showing that low-dose teriflunomide was inferior to IFN-1a on annualized relapse rate (RR 1.90, 95% CI 1.05 to 3.43, P value = 0.03; 213 participants), but there was no difference in reducing annualized relapse rate for high-dose teriflunomide (RR 1.20, 95%CI 0.62 to 2.30, P value = 0.59; 215 participants).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN<sub>-1a</sub> or as combination therapy with IFN. The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

### *Kommentare zum Review*

- Autoren haben eine Metaanalyse gemacht, da: high risk of bias and clinical diversities of the included studies
- Berichtet wird nur die vergleichende Studie von (Vermersch 2014): teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS
- In der Studie finden sich keine Angaben zur Lebensqualität

---

### **Riera R et al., 2016 [24].**

Alemtuzumab for multiple sclerosis.

Siehe auch: Zhang J et al., 2017 [31].

### **Fragestellung**

To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in patients with any form of MS.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit MS

#### Intervention:

- Alemtuzumab als Mono- oder Kombinationstherapie

#### Komparator:

- Placebo, any other active drug therapy (i.e. corticosteroids, plasmapheresis, beta interferons, glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide or dimethyl fumarate).

#### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Relapse-free survival; Sustained disease progression-free survival; Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events
- Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Number of participants free of clinical disease activity; Quality of life

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. April 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=1713)

#### Charakteristika der Population:

- Alle Studien vergleichen Alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a
- Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.

#### Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias.

#### Studienergebnisse

##### **Relapse-free survival**

- Alemtuzumab was associated with better relapse-free survival at 24-month follow-up (hazard ratio (HR) 0.50, 95%confidence interval (CI) 0.41 to 0.60; 1248 participants; two studies; moderate quality evidence, I<sup>2</sup> = 0%)
- Only one study assessed this outcome at 36 months (CAMMS223). This study showed a higher number of participants who relapsed with interferon than with alemtuzumab (45 versus 24; HR 0.31, 95% CI 0.18 to 0.52).

##### **Sustained disease progression-free survival**

- Alemtuzumab was associated with a lower number of participants with sustained disease progression-free survival at both 24-month (HR 0.62, 95% CI 0.44 to 0.87; 1191 participants;

two studies; I<sup>2</sup> = 0%) and 36-month follow-up (HR 0.25, 95% CI 0.11 to 0.57; 223 participants; one study)

- For naive participants there was no difference between the interventions.

#### **Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events**

- Alemtuzumab was associated with a higher proportion of participants with at least one adverse event after 24 months (risk ratio (RR) 1.04, 95% CI 1.01 to 1.06; 1248 participants; two studies; I<sup>2</sup> = 0%; moderate quality evidence), but not at 36 months (RR 1.00, 95% CI 0.98 to 1.02; 224 participants; one study)

#### **Number of participants free of clinical disease activity**

- None of the included studies assessed this outcome.

#### **Quality of life**

- None of the included studies assessed this outcome.

#### **Change in disability as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- Alemtuzumab was associated with a significant improvement in EDSS scores after 36 months (mean difference (MD) -0.70, 95% CI -1.04 to -0.36; 223 participants; one study) (CAMMS223).
- At 24months, considering both treatment-naive patients and previously treated patients (who failed after interferon beta or glatiramer treatment), there were no differences in EDSS scores (MD -0.20, 95% CI -0.60 to 0.20; 1199 participants; two studies; I<sup>2</sup> = 88%) (Analysis 1.4). However, when only previously treated patients were assessed, alemtuzumab was associated with better results (MD -0.41, 95% CI -0.62 to -0.20; one study; 628 participants) (CARE-MS II).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In patients with relapsing-remitting MS, alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a for the following outcomes assessed at 24 months: relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, number of participants with at least one adverse event and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI. The quality of the evidence for these results was low to moderate.

Alemtuzumab 24 mg seemed to be better than subcutaneous interferon beta-1a for relapse-free survival and sustained disease progression-free survival, at 36 months.

More randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of alemtuzumab on other forms of MS and compared with other therapeutic options. These new studies should assess additional relevant outcomes such as the rate of participants free of clinical disease activity, quality of life, fatigue and adverse events (individual rates, serious adverse events and long-term adverse events). Moreover, these new studies should evaluate other doses and durations of alemtuzumab course.

---

#### **Tramacere I et al., 2015 [27].**

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis

## **Fragestellung**

To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.

## **Methodik**

### Population:

- Patienten mit RRMS

### Intervention:

- immunomodulators or immunosuppressants

### Komparator:

- placebo or to another active agent

### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study; proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study; treatment discontinuation due to adverse events
- Sekundäre Endpkt.: serious adverse events (SAEs).

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2014

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### Netzwerk-Metaanalyse

- We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 RCTs (n=25.113)

### Charakteristika der Population:

- Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.

### Qualität der Studien:

- we judged three out of 39 (8%) trials at low risk of bias, we judged 16 (41%) at moderate risk of bias, and we judged 20 (51%) at high risk of bias

## Studienergebnisse:

### **Relapses over 12 months**

- Relapses over 12 months were provided in 29 studies involving 17,897 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (71.3% of the participants in this review)
- Nineteen studies of 12 treatments involving 12,100 participants were placebo-controlled trials, nine studies of 12 treatments involving 4367 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and one study involving 1430 participants had both a placebo and two active treatment arms. Five of 15 treatments (33%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (risk ratio (RR) versus placebo 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.31 to 0.51; SUCRA = 97%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.40, 95%CI 0.20 to 0.76; SUCRA = 93%; low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95%CI 0.43 to 0.73; SUCRA = 85%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.63, 95% CI 0.53 to 0.74; SUCRA = 80%; low quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.01, which we considered low heterogeneity.

### **Relapses over 24 months**

- Relapses over 24 months were provided in 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Fifteen studies of 12 treatments involving 8562 participants were placebo-controlled trials, nine studies of seven treatments involving 5477 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and two studies involving 2761 participants had both a placebo and two active treatment arms each. Five of 14 treatments (36%) were compared to placebo only.
- alemtuzumab was the best drug (RR versus placebo 0.46, 95% CI 0.38 to 0.55; SUCRA = 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA = 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA = 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA = 71%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0036, which we considered low heterogeneity.

### **Disability worsening over 24 months**

- 24 months was available from 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Mitoxantrone was the best drug (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA = 96%; low quality evidence), followed by alemtuzumab (RR versus placebo 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA = 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR versus placebo 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA = 74%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0081, which we considered low heterogeneity.

### **Relapses and disability worsening over 36 months**

- Relapses and disability worsening over 36 months were available from two studies only: one on glatiramer acetate versus interferon beta-1a (Avonex), with a RR of 0.71 (95% CI 0.57 to 0.88) for relapses, and a RR of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.10) for disability worsening (CombiRx 2013); one on alemtuzumab versus interferon beta-1a (Rebif), with a RR of 0.48 (95% CI 0.33 to 0.68) for relapses, and a RR of 0.42 (95% CI 0.30 to 0.57) for disability worsening (CAMMS223 2008). We judged both studies at high risk of bias

### **Treatment discontinuation due to adverse events over 12 and 24 month**

- Acceptability over 12 months was reported in 13 studies on 10 treatments involving 8105 participants: nine studies of seven treatments involving 5718 participants were placebo-controlled trials, and four studies of six treatments involving 2387 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments.
- Four of 10 treatments (40%) were compared to placebo only. The majority of direct comparisons between active treatments were not assessed in any trial (Figure 4). The network geometry for acceptability over 24 months was as for relapses and disability worsening over 24 months
- Over 12 months, compared to placebo, several treatments had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event, such as teriflunomide (RR versus placebo 2.24, 95% CI 1.50 to 3.34), peg-interferon beta (RR versus placebo 2.80, 95% CI 1.39 to 5.64), interferon beta-1a (Avonex) (RR versus placebo 4.36, 95% CI 1.98 to 9.60), interferon beta-1a (Rebif) (RR versus placebo 4.83, 95% CI 2.59 to 9.00), and fingolimod (RR versus placebo 8.26, 95% CI 3.25 to 20.97).
- Over 24 months, the network-meta-analysis showed that, compared to placebo, only fingolimod had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event (RR versus placebo 1.69, 95% CI 1.32 to 2.17). The heterogeneity for these networks overall was  $< 0.0001$ , which we considered low heterogeneity.

### **Serious adverse events (SAEs)**

- inconsistency in most comparisons.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Conservative interpretation of these results is warranted, since most of the included treatments have been evaluated in few trials. The GRADE approach recommends providing implications for practice based on moderate to high quality evidence. Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence).

Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening. There are two additional major concerns that have to be considered. First, the benefit of all of these treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence in order to obtain a reliable risk profile of treatments. In order to provide longterm information on the safety of the treatments included in this review, it will be necessary also to evaluate non-randomised studies and post-marketing reports released from the regulatory agencies. Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.

There are three needs that the research agenda should address. First, randomised trials of direct comparisons between active agents would be useful, avoiding further placebo-controlled studies. Second, follow-up of the original trial cohorts should be mandatory.

Third, more studies are needed to assess the medium and long-term benefit and safety of immunotherapies and the comparative safety of different agents.

---

**Xu Z et al., 2016 [30].**

Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

### **Fragestellung**

To assess the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease modifying drugs (interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit MS

#### Intervention:

- Dimethyl fumarate als Mono- oder Kombinationstherapie

#### Komparator:

- Placebo oder DMDs

#### Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years; The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years; The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE; proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs
- Sekundäre Endpkt.: The ARR at one year or two years, defined as the mean number of confirmed relapses per patient; The number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; The number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 4. Juni 2014

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=2667)

#### Charakteristika der Population:

- patients were randomly assigned to high-dose dimethyl fumarate (761), low-dose dimethyl fumarate (773), placebo (773) and glatiramer acetate (360)
- Both studies aimed to evaluate the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy

### Qualität der Studien:

We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of two dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality of the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor.

### Studienergebnisse

#### **The proportion of patients with at least one relapse at two years of follow-up**

- Compared to placebo, the pooled risk ratio (RR) with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.57 (95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66,  $P < 0.00001$ ; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.64 (95% CI 0.54 to 0.77,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the number of patients with relapse for high dosage of dimethyl fumarate (RR = 0.75, 95% CI 0.59 to 0.96,  $P = 0.02$ ); but no difference for low dosage (RR = 0.91, 95%CI 0.72 to 1.13,  $P = 0.38$ ). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario analysis (RR = 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07,  $P = 0.26$  and RR = 1.01, 95% CI 0.87 to 1.17,  $P = 0.94$ , respectively).

#### **The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at two years of follow-up**

- Disability worsening was confirmed at least 12 weeks (less than six months) in both studies. Based on such data, the risk of disability worsening in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was 15.77% and 14.58% respectively, which were lower than that in participants receiving placebo (22.31%), the RD was 6.54% and 7.73% respectively.
- Compared to placebo, the pooled RR with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.70 (95% CI 0.57 to 0.87,  $P = 0.0009$ ; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81,  $P = 0.0001$ ; two studies 1539 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was no significant difference in reducing the number of patients with disability worsening for both dosages of dimethyl fumarate (high dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17,  $P = 0.27$ ; low dosage: RR = 0.82, 95%CI 0.57 to 1.17,  $P = 0.27$ ).

#### **The number of patients with at least one adverse event (AE) at two years of follow-up**

- Overall, compared with placebo group, the pooled results showed that the incidence of AEs excluding relapses was significantly increased by both dosages of dimethyl fumarate administration (high dosage: RR = 1.38, 95%CI 1.27 to 1.51,  $P < 0.00001$ ; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 1.37, 95% CI 1.25 to 1.49,  $P < 0.00001$ ; two studies 1540 participants)
- The most common AEs included flushing (high dosage: RR = 6.57, 95%CI 4.62 to 9.35,  $P < 0.00001$ ; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 8.01, 95% CI 5.66 to 11.34,  $P < 0.00001$ ;

0.00001; two studies 1540 participants; upper abdominal pain (RR = 1.91, 95% CI 1.35 to 2.69, P = 0.0003; two studies 1531 participants and RR = 1.69, 95% CI 1.19 to 2.41, P = 0.004; two studies 1540 participants, respectively); nausea (RR= 1.59, 95% CI 1.19 to 2.12, P = 0.002); two studies 1531 participants and RR= 1.39, 95% CI 1.03 to 1.87, P = 0.03; two studies 1540 participants (respectively); diarrhoea (RR = 1.55, 95% CI 1.20 to 2.01, P = 0.0008); two studies 1531 participants and RR = 1.31, 95% CI 0.91 to 1.87, P = 0.14; two studies 1540 participants, respectively); and proteinuria (RR = 1.46, 95% CI 1.06 to 2.00, P = 0.02; two studies 1531 participants and RR = 1.14, 95% CI 0.81 to 1.59, P = 0.45; two studies 1540 participants (respectively).

#### **The number of patients with at least one SAE at two years of follow-up**

- The pooled risk of SAEs excluding relapses both in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was not higher than that in participants receiving placebo (RR = 1.07, 95% CI 0.75 to 1.53, P = 0.71; two studies 1531 participants and RR = 1.05, 95% CI 0.63 to 1.74, P = 0.87; two studies 1540 participants, respectively).

#### **The number of patients who discontinued study drug because of AEs at two years of follow-up**

- There was a significant difference in the number of patients who discontinued study drug because of AEs excluding relapses between participants receiving dimethyl fumarate and participants receiving placebo (high dosage: RR = 2.16 (95% CI 1.54 to 3.03, P < 0.00001); two studies 1531 participants; low dosage: RR = 2.18 (95% CI 1.56 to 3.06, P < 0.00001; two studies 1540 participants
- Overall, the incidences of study drug discontinuation due to adverse effects both in highdose group and low-dose group, such as diarrhoea (1.97% and 0.91%, respectively), flushing (1.58% and 3.12%, respectively), nausea (1.58% and 0.78%, respectively) and upper abdominal pain (1.32% and 0.78%, respectively) were low.

#### **The ARR at two years of follow-up**

- Compared to placebo, the pooled results showed both dosages of dimethyl fumarate significantly reduced the ARR at two years of follow-up (high dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.45 to 0.59, P < 0.00001; two studies 1532 participants; low dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.44 to 0.59, P < 0.00001; two studies 1540 participants).
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the ARR for both dosages (high dosage: rate ratio = 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86, P = 0.0007; low dosage: rate ratio = 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94, P = 0.01).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both on the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes.

The common adverse effects (AEs) such as flushing and gastrointestinal events (e.g. diarrhoea, nausea, and upper abdominal pain) are mild-to-moderate for most of patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon AEs but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Tsivgoulis G et al., 2016 [28].**

The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.

#### **Fragestellung**

to compare the relative efficacy of Natalizumab and Fingolimod in RRMS patients by estimating an indirect effect using available randomized placebo-control trials and by estimating an effect from observational studies on the reported efficacy outcomes.

#### **Methodik**

##### Population:

- RRMS patients

##### Intervention/Komparator:

- RCT treatment arms with any of the two drugs (Natalizumab or Fingolimod) versus the corresponding placebo arms, and meta-analysis patients receiving Natalizumab versus those receiving Fingolimod in the included observational studies.

##### Endpunkte:

- ARR, percentage of patients with disability progression, percentage of patients who were free of relapses and percentage of patients with no evidence of disability progression (NEDA) during the study period

##### Recherche/Suchzeitraum:

- EDLINE, SCOPUS and the CENTRAL Register of Controlled Trials databases on April 16th, 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- CochraneHandbook

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

**Table 1. Baseline characteristics of patients in the included Randomized Clinical Trials.**

	Natalizumab	Fingolimod	p-value
RCTs	AFFIRM [16]	FREEDOMS I [17], FREEDOMS II [18]	
Patients (n)	627	783	
Age (years±SD)	35.6±8.5	38.5±8.6	<0.001
Males (n, %)	178 (28%)	212 (27%)	0.675
Disease duration (median, years)	5.0	N/A	N/A
History of previous DMT	N/A*	43.2%	-
Relapses in previous year (mean±SD)	1.53±0.91	1.46±0.84	0.134
Baseline EDSS (mean±SD)	2.3±1.2	2.3±1.3	1.0
Gd+ lesions (mean±SD)	2.2±4.7	1.4±4.2	<0.001
≥9 T2-MRI lesions	597 (95%)	N/A	N/A

n: number, SD: standard deviation, DMT: disease modifying treatment, Gd+: gadolinium enhancing, N/A: not available

\*patients receiving treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immune globulin within the previous 6 months or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or both for more than six months were excluded.

### Qualität der Studien:

- K.A.

### Studienergebnisse:

Overall analysis and indirect estimates in randomized clinical trials

- Natalizumab was found to be associated with a greater reduction in the 2-year ARR compared to placebo (SMD: -0.62; 95% CI: from -0.76 to -0.48 and OR:0.32; 95%CI: from 0.25 to 0.41) than the ARR reduction of Fingolimod in 2 years compared to placebo (SMD: -0.38, 95% CI: from -0.48 to -0.28 and OR:0.50 95%CI: from 0.42 to 0.60)
- However, the percentage of patients with no relapse at 2 years was not found to be significantly different among the RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod (OR for Natalizumab: 3.04, 95% CI: from 2.29 to 4.03 vs OR for Fingolimod: 2.54, 95% CI: from 2.05 to 3.17, p-value for subgroup differences:0.33; ORindirect:1.20, 95% CI: from 0.84 to 1.71).
- Similarly, the percentage of patients with disability progression at 2 years did not differ between RRMS patients treated with Natalizumab and Fingolimod (OR for Natalizumab: 0.51, 95% CI: from 0.37 to 0.70 vs OR for Fingolimod: 0.67, 95% CI: from 0.48 to 0.94, p-value for subgroup differences: 0.23, Fig C in S1 File; ORindirect: 0.76, 95% CI: from 0.48 to 1.21).
- Finally, a significantly higher percentage of RRMS with NEDA at 2-years was found in patients randomized to receive Natalizumab than those randomized to receive Fingolimod in the corresponding RCTs [8,23] (OR for Natalizumab: 7.42, 95%CI: from 4.66 to 11.81 vs OR for Fingolimod: 4.08, 95%CI: from 3.04 to 5.47, p-value for subgroup differences:0.03; ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15).

Overall and subgroup analyses in observational study data

- In the subsequent analysis of all available observational study data no significant difference (p= 0.66) in the 2-year ARR was found among Natalizumab and Fingolimod (SMD:-0.05, 95% CI: from -0.26 to 0.16; and OR: 0.92; 95%CI: from 0.64 to 1.34;).
- Similarly, no significant difference in the proportion of patients with disability progression was observed between RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod at both 1-year (OR: 1.37, 95% CI: from 0.95 to 1.98, p value = 0.10) and 2-years (OR: 1.08, 95% CI: from 0.77 to 1.52; p-value = 0.36)

- Finally, in another subgroup analysis patients treated with Natalizumab were found to have a significantly higher proportion of relapse-free patients at 2-years patients compared to those treated with Fingolimod (OR: 2.19, 95% CI: from 1.15 to 4.18, p-value = 0.02).
- However, this difference was marginally not significant during the first year (OR: 1.61, 95% CI: from 0.94 to 2.78, p-value = 0.09) and considerable heterogeneity was observed within studies for both the 1st and 2nd year ( $I^2 > 80\%$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Indirect analyses of RCT data and head-to-head comparisons of observational findings indicate that NTZ may be more effective than FGD in terms of disease activity reduction in patients with RRMS. However, head-to-head RCTs are required to independently confirm this preliminary observation.

---

#### **Siddiqui M et al., 2018 [25].**

Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

The aim of this analysis was to assess the comparative efficacy and safety of cladribine tablets versus alternative DMTs in patients with RRMS.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with RRMS, or a patient population with subgroup of  $\geq 80\%$  RRMS patients

##### Intervention:

- cladribine

##### Komparator:

- alternative DMTs

##### Endpunkte:

- efficacy and safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Januar 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using National Institute for Health and Care Excellence (NICE), German Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), and French Haute Autorite de Sante (HAS) checklists, and by study grade (for adequacy of concealment of allocation) and Jadad score (for study quality and study reporting)

##### NMA:

- methods of Dias et al.
- A Bayesian p-value of  $<.05$  was used to determine statistical significance.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 44 Studien

### Qualität der Studien:

- Across included studies, the risk of bias was generally low according to NICE, IQWiG and HAS checklists. Exceptions were the open-label study of IFN beta-1a 44 mcg versus IFN beta-1b49 and studies evaluating alemtuzumab, which were all single-, assessor-blinded and considered at higher risk of bias. Included studies were generally of good quality in terms of reporting, despite a notable absence of reporting on the clinical significance of study findings.

### Studienergebnisse:

#### **Annualized relapse rate**

- In patients with active RRMS, cladribine tablets were associated with a significant 58% reduction in ARR versus placebo ( $p < .05$ ); cladribine tablets were similar or significantly better than other DMT regimens and ranked fourth among DMTs, behind alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.
- For CDP for 6 months and NEDA, improvements with cladribine tablets were significantly greater than those of placebo ( $p < .05$ ), with no comparator DMT demonstrating significantly better results.
- Similar findings were reported in the HRA+DAT population.
- Overall adverse event risk for cladribine tablets did not differ significantly from that of placebo and most alternative DMTs.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This is the first NMA to consider recently approved treatments for RRMS, cladribine tablets, ocrelizumab and daclizumab. The results of this analysis show that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in both the active RRMS and HRA+DAT populations.

---

#### **Berardi A et al., 2019 [1].**

Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches.

#### **Fragestellung**

A recent network meta-analysis by Siddiqui and colleagues suggested that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other highly efficacious DMTs in both active RRMS and in the HDA subpopulation<sup>19</sup>. However, due to the limited amount of subpopulation data (e.g. in HDA, RES and SOT subpopulations) reported for comparator studies, it was not feasible to conduct a conventional mixed treatment or indirect treatment comparison (ITC) of cladribine tablets across all relevant comparators within these subpopulations. This is due to a lack of specific published comparator data (e.g. ocrelizumab), a lack of a common comparator link (e.g. alemtuzumab) or due to numbers being insufficient to draw a robust informative comparison (e.g. fingolimod and natalizumab)<sup>20</sup>. The difficulty of conducting an ITC is further

highlighted in a recent network meta-analysis which, due to paucity of data, was only able to estimate fingolimod versus natalizumab in RES-RRMS and fingolimod versus dimethyl fumarate in HDA-RRMS<sup>20</sup>. Given the particular importance of early, efficacious interventions in reducing the progression of MS, it is critical to examine alternative methodological approaches to determine the comparative efficacy across a range of DMTs within these subpopulations of RRMS patients<sup>4,8</sup>.

To this end, a series of meta-regression models with adjustment for baseline risk were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the systematic literature review conducted by Siddiqui and colleagues<sup>19</sup>. The primary objective of this study was to further estimate the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative DMTs in adult patients with active RRMS, including meta-regression to provide subpopulation-specific estimates of drug effect for all relevant comparators in all populations of interest and with a particular focus on the high-efficacy comparators, namely fingolimod, natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab. The secondary objective was to determine the feasibility of conducting a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) employing patient-level data to validate the results from the meta-regression.

[19] Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1361–1371.

[20] Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, et al. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing–remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7:e013430.

## Methodik

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [25]

A Bayesian meta-regression analysis was conducted to provide HDA-, RES- and SOT-specific estimates of the relative effect of cladribine tablets compared to all relevant DMT comparators in patients with active RRMS. The focus of the present manuscript is on the key highly efficacious comparators of alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab. This was achieved by running a series of models with adjustment for baseline risk that were fitted to data from the intention to treat cohorts of trials identified in the SLR. The analysis was based on methodology for meta-regression on baseline risk published by the NICE Decision Support Unit (DSU)<sup>25</sup>. By modeling the effect of baseline risk on treatment effects relative to placebo, the regression model can be used to estimate the effects for any baseline risk characterizing a 1372 A. BERARDI ET AL. subpopulation (e.g. the average baseline risk corresponding to the RES or SOT subpopulations in the CLARITY trial). Baseline risk was defined as the probability of disability progression confirmed at 3 or 6 months (measured at 24 months) or the annualized relapse rate in the placebo arm. The baseline risk in non-placebo-controlled studies was estimated in the network based on the joint distribution of the available placebo-specific effects and estimated differences in relative treatment effects.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [25]

### Qualität der Studien:

- Siehe Siddiqui M et al., 2018 [25]

### Studienergebnisse:

- Confirmed disability progression at 6 months
  - Only studies reporting 6M-CDP at 24 months were included in the analysis. The network for 6M-CDP consisted of 19 studies reporting outcomes for 14 treatments. Overall, 11 of the 19 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment (centered on placebo).
  - The results of the meta-regression analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of 6M-CDP, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious in the HDA population than fingolimod (HR: 0.77, 95% CrI [0.40; 1.44]), alemtuzumab (HR: 0.92, 95% CrI [0.40; 2.23]) and ocrelizumab (HR: 0.87, 95% CrI [0.36; 2.02]). However, a similar result was not found for the comparison of cladribine tablets and natalizumab (HR: 1.08, 95% CrI [0.53; 2.21])
  - Given the similarity in the baseline risk between the HAD and RES subpopulations, analogous HR estimates versus placebo were obtained in the HDA and RES subpopulations. All interventions in the SOT subpopulation were estimated to be less effective against placebo than in the HDA population due to the negative association of baseline risk on the relative treatment effect.
- Confirmed disability progression at 3 months
  - When studies reporting 3M-CDP at 24 months were included in the analysis, the network consisted of 18 studies reporting outcomes for 15 treatments. Overall, 13 of the 18 studies used in the meta-regression were placebo-controlled trials
  - Similar to 6M-CDP, the results of the meta-regression analysis showed considerable overlap in the credible intervals for the HRs of 3M-CDP; no therapy statistically dominated in terms of efficacy
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to have a similar efficacy profile to natalizumab in the HDA population (HR versus natalizumab of 0.97, 95% CrI [0.58; 1.63]). A similar result was not found for the comparison of cladribine tablets to alemtuzumab (HR: 1.72, 95% CrI [0.66; 4.67]) or ocrelizumab (HR: 1.15, 95% CrI [0.58; 2.24]); cladribine tablets were more efficacious than fingolimod (HR: 0.72, 95% CrI [0.46; 1.12]).
- Annualized relapse rate
  - A total of 41 studies covering 17 different treatments were included in the ARR network. Twenty-five of the 41 studies were placebo-controlled trials and were directly informative to the baseline risk adjustment
  - Cladribine tablets, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod and ocrelizumab were each estimated to reduce the ARR with very high probability, greater than 0.975, when compared to placebo in all subpopulations
  - At the point estimate level, cladribine tablets were predicted to be more efficacious than fingolimod (rate ratio, RR: 0.89, 95% CrI [0.69; 1.14]), but less efficacious than alemtuzumab (RR: 1.20, 95% CrI [0.89; 1.63]), natalizumab (RR: 1.16, 95% CrI [0.89; 1.53]) and ocrelizumab (RR: 1.06, 95% CrI [0.78; 1.45]).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The results of the analysis showed significant overlap in the credible intervals for the HRs of confirmed disability progression at 3 and 6 months, with no therapy statistically dominating in terms of efficacy. Cladribine tablets were associated with a high probability of being superior to placebo in HDA, RES and SOT subpopulations. Consequently, the results of these meta-regression analyses suggest that cladribine tablets have comparable efficacy to alternative high-efficacy DMTs in active RRMS, specifically in patients diagnosed with HDA, RES or SOT. These findings also support the previous network meta-analysis that suggested cladribine tablets were a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in RRMS patients with high disease activity.

---

### **McCool R et al., 2019 [19].**

Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis.

#### **Fragestellung**

The objective of this study was to conduct a systematic literature review (SLR) and NMA to evaluate the relative efficacy and safety of ocrelizumab compared with all approved DMTs for the treatment of patients with RMS, across seven measures of efficacy and safety.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults. Patients with relapsing forms of MS. Trials of mixed populations more than 75% have a relapsing form of MS

##### Intervention:

- Ocrelizumab (600mg), Interferon  $\beta$ -1a (s.c. [22–44 $\mu$ g] or i.m. [30 $\mu$ g]), Interferon  $\beta$ -1b (250–500 $\mu$ g), Pegylated interferon (125mg), Glatiramer acetate (20mg, 40mg), Natalizumab (300mg), Teriflunomide (7 or 14mg), Fingolimod (0.5mg), Dimethyl fumarate (240mg), Daclizumab (150mg), Alemtuzumab (12mg), Cladribine (3.5 or 5.25mg/kg)

##### Komparator:

- Placebo or DMT

##### Endpunkte:

- Annualized relapse rate/number of relapses, 12-week CDP, 24-week CDP, Proportion relapse free, Serious adverse events, Discontinuations due to adverse events, All cause discontinuation

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were originally searched on 30 October 2014 to identify randomized controlled trials (RCTs) for inclusion in the review and network meta-analyses (NMA). updates performed in November 2016 and July 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

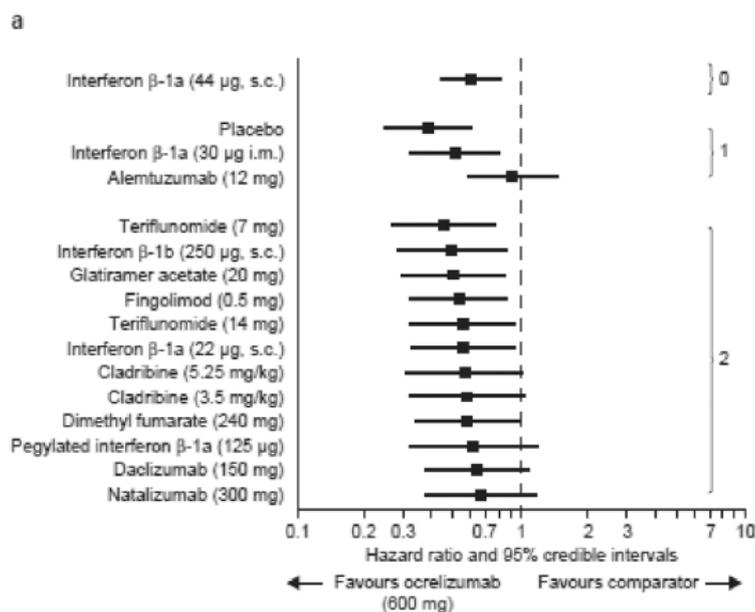
- 33 trials were included

Qualität der Studien:

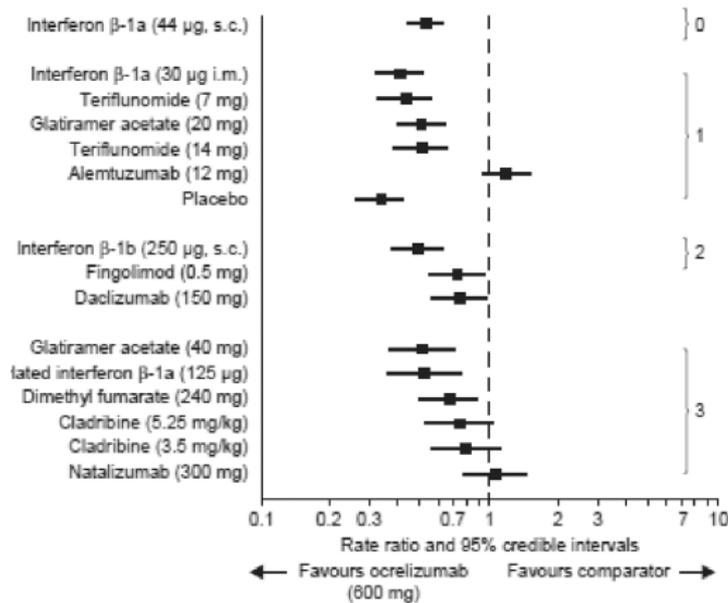
- The risk of bias in the 46 trials assessed was generally acceptable. There was little evidence to suggest that authors measured more outcomes than they reported. There is some risk of bias because some trials were not double-blind and had unexpected drop outs and missing or inappropriate ITT analyses. The risk of bias evaluation was limited by the availability of information for each of the trials.

Studienergebnisse:

- 12-week confirmed disability progression network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 12-week CDP than 10 other treatments, including placebo



- Annualized relapse rate network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the ARR than 12 other treatments, including placebo



- Serious adverse events network
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs showed that there was no evidence of a difference between ocrelizumab and any other treatments in the risk of SAEs
- 24-week CDP
  - Comparisons of ocrelizumab versus other DMTs provided evidence that ocrelizumab was more effective in reducing the risk of 24-week CDP than placebo, interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) and teriflunomide 7 mg
- all-cause discontinuation
  - For all-cause discontinuation of treatment, the comparison of 17 treatments in 26 trials (Table D17) provided evidence to suggest that patients who receive ocrelizumab are less likely to discontinue than patients who receive pegylated interferon  $\beta$ -1a or interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif), but are more likely to discontinue than patients who receive alemtuzumab or natalizumab

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Ocrelizumab has proven efficacy versus interferon  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g (Rebif) in the pivotal trials OPERA I and OPERA II (Hauser et al., 2017). However, direct comparisons of ocrelizumab with all other DMTs have not been conducted. Therefore, we estimated relative treatment effects for ocrelizumab versus all DMTs currently approved for the treatment of RMS, by examining four efficacy and three safety outcomes in NMs. These models and the SUCRA ranking values calculated from them suggest that ocrelizumab has an efficacy and safety profile that is superior to or comparable with other available DMTs across all outcomes, except natalizumab and alemtuzumab for one safety outcome: all-cause discontinuation. When interpreting these all-cause discontinuation results, it is necessary to consider possible bias from the inability to discontinue induction treatments once the induction phase has been completed, and the fact that patients were not blinded to the treatment in some pivotal open-label trials. Ocrelizumab provides a treatment option that demonstrates consistent efficacy and safety across all analyzed outcomes.

Most recently in November 2017, Siddiqui et al. compared efficacy across five outcomes: ARR, 12-week CDP, 24-week CDP, proportion relapse-free, no evidence of disease activity (NEDA) and a single combined safety outcome (any AEs) (Siddiqui et al., 2017). These analyses were performed in active relapsing-remitting MS (RRMS) and a subgroup with high disease activity. This manuscript made different analysis assumptions, including the inclusion of trials with a shorter duration in the ARR network but the exclusion of trials under 24 months from the CDP NMAs; they also ran an NMA on the NEDA endpoint despite differences in imaging definitions and monitoring timepoints across trials. In addition, the treatment rankings in Siddiqui et al. were based on the point estimates of treatment effect in the NMAs, which, unlike the SUCRA approach reported here, do not consider the uncertainty of these ranking estimates.

#### *Kommentare zum Review*

Analysis for this work was performed by F. Hoffmann-La Roche Ltd., Quantics Biostatistics and York Health Economics Consortium (YHEC) and funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Medical writing support was provided by Fraser Harris of Oxford PharmaGenesis, UK, with funding from F. Hoffmann-La Roche Ltd.

---

#### **Huisman E et al., 2017 [14].**

Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis

#### **Fragestellung**

The objectives of this study were to conduct a SLR (systematic literature review) and to assess the feasibility of conducting a Bayesian NMA to evaluate the relative efficacy and safety of DMTs in patients with highly active (HA) or rapidly evolving severe (RES).

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults with HA RRMS or RES RRMS

##### Intervention:

- Fingolimod, Beta interferon, Glatiramer acetate, Natalizumab, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab

##### Komparator:

- Any of the interventions above or best supportive care

##### Endpunkte:

- Functional Outcomes: Annualized relapse rate (ARR), ARR ratio, Hazard ratio (HR) for time to relapse, HR for disability progression (at 3 and 6 months or otherwise), Proportion of patients with no relapses, Mean change from baseline in EDSS score, Proportion of patients disease activity free, Proportion of patients with no change in EDSS; MRI Outcomes: Mean number of new or enlarged T2 hyper intense lesions, Proportion of patients with no T2 lesions, Mean MS Functional composite scale z-score

### Recherche/Suchzeitraum:

- November 2014

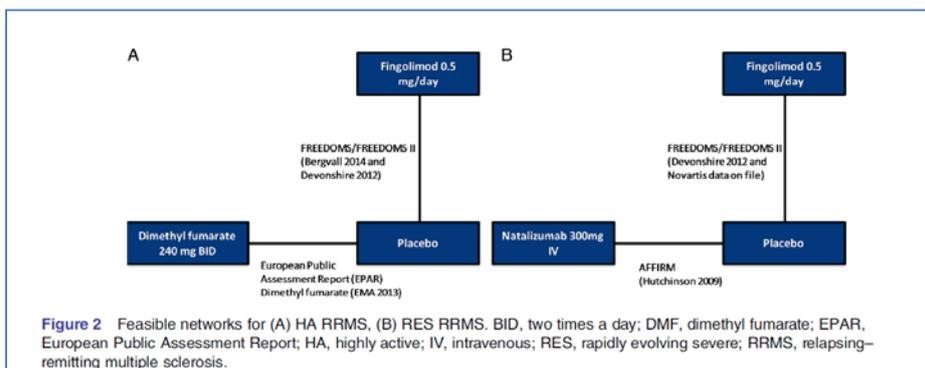
### Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung der Studien: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) critical assessment checklist

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
- The studies included were all post hoc subgroup analyses of double-blind, parallel-group, multicentre phase III RCTs.
- HA RRMS (N=4) and RES RRMS (N=3) or both separately (N=1)
- The subgroup analysis for natalizumab reported on one RCT (AFFIRM), whereas fingolimod and DMF were supported by pooled analysis of two studies (FREEDOMS/FREEDOMS II and DEFINE/ CONFIRM, respectively).



### Qualität der Studien:

- Many items of the risk of bias assessment were not well reported and therefore the risk of bias of the included subgroup analyses is unclear.

### Studienergebnisse:

- HA RRMS: no statistically significant difference between fingolimod and DMF on ARR and disability progression; mean rate ratio of 0.91 (95% CrI 0.57, 1.47) and HR of 0.55 (95% CrI 0.21, 1.12), respectively.
- RES RRMS: no statistically significant difference was found for the comparison of fingolimod with natalizumab for ARR and disability progression (3-month and 6-month confirmed); mean rate ratio of 1.72 (95% CrI 0.84, 3.52) and HR of 1.62 (95% CrI 0.51, 5.13) for 3-month confirmed disability progression and 1.86 (95% CrI 0.49, 7.12) for 6-month confirmed disability progression, respectively.
- NMA: it was not possible to evaluate whether direct and indirect evidence were in agreement in closed loops.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

### *Kommentare zum Review*

- It should also be noted that all included studies were post hoc subgroup analyses of large randomised trials, which were not powered to detect a statistically significant difference between interventions in the HA or RES RRMS subgroups.
- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

---

### **Fogarty E et al., 2016 [2].**

Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis

### **Fragestellung**

To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.

### **Methodik**

→ The network meta-analysis was conducted using Bayesian Markov Chain Monte Carlo methods

### Population:

- Adult patients with >90% RRMS (Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included >10% progressive patients were excluded)

### Intervention:

- DMTs (interferon beta-1b (IFN  $\beta$ -1b) subcutaneous (SC) 250 mcg, IFN  $\beta$ -1a SC 22 mcg and IFN  $\beta$ -1a SC 44 mcg, IFN  $\beta$ -1a intramuscular (IM) 30 mcg, pegylated IFN  $\beta$ -1a SC 125 mcg, glatiramer acetate 20 mg, glatiramer acetate 40 mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teri- flunomide, and dimethyl fumarate.

### Komparator:

- DMT for RRMS as outlined in "interventions"; placebo

### Endpunkte:

- Annualised relapse rate (ARR), disability progression

### Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Collaboration's Risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

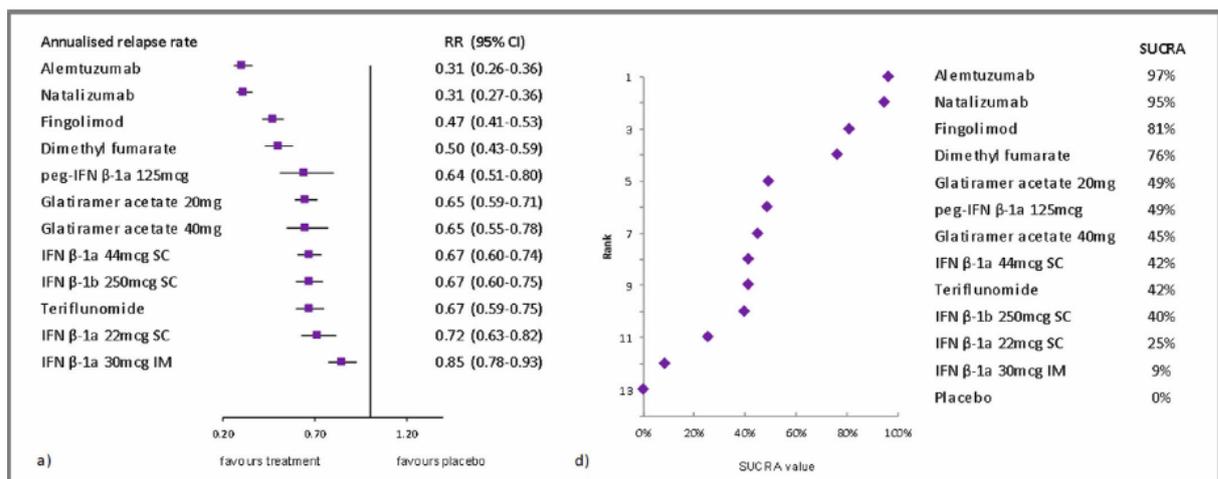
- 28 (N=17,040 patients)
- Eingeschlossenen Studien: ARR outcomes were obtain from all 28 trials, while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Qualität der Studien:

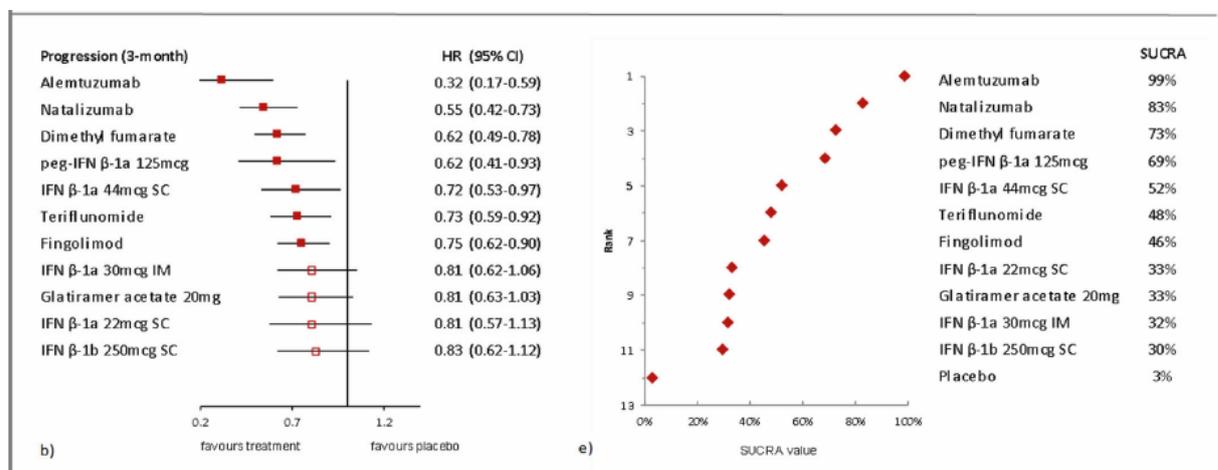
- The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).

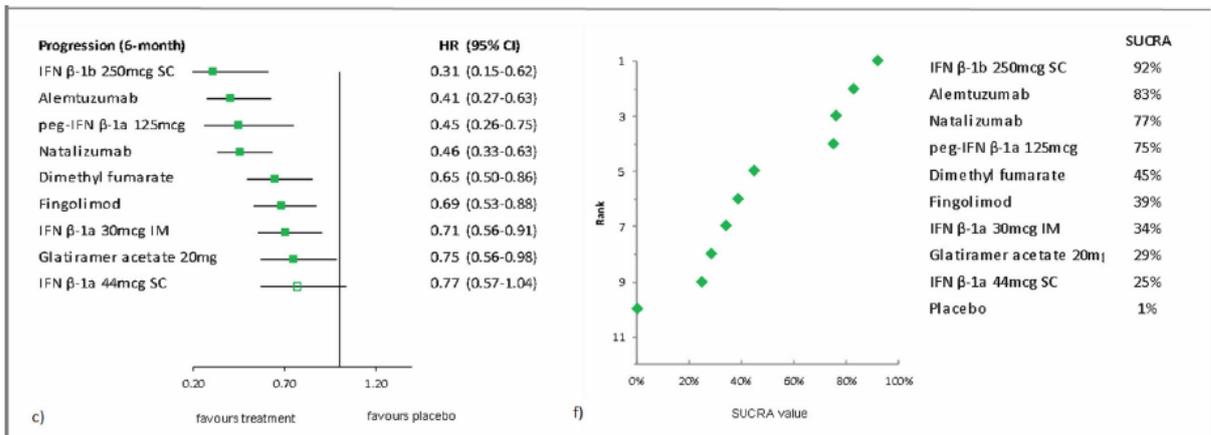
Studienergebnisse:

- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for a) Annualised relapse rate



- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for b) Disability progression confirmed at three months c) Disability progression confirmed at six months





### Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, DMTs were superior to placebo in reducing MS relapse rates and disability progression. However the magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs, and between the different outcomes included in the analysis, leading to variation in the relative ranking of treatments. The monoclonal antibody therapies alemtuzumab and natalizumab were generally among the highest ranked treatments for all outcomes. Among the oral therapies, fingolimod and dimethyl fumarate ranked higher than other therapies for ARR, while there was little difference between teriflunomide and other first-line DMTs for this outcome. Dimethyl fumarate, pegylated IFN β and IFN β 44 mcg occupied higher rankings than other DMTs for disability progression confirmed after three months and there was little to distinguish between the rankings of other treatments.

### Kommentare zum Review

- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

---

### Xu X et al., 2018 [29].

Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

### Fragestellung

to investigate the relative efficacy and safety of existing monoclonal antibody therapies in treating RRMS.

### Methodik

#### Population:

- Patients with RRMS

#### Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

#### Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF $\beta$ -1a or placebo

#### Endpunkte:

- Primary outcomes: annualized relapse rate, proportion of patients exhibiting any serious adverse events
- Secondary outcomes: percentage of patients with no relapse, incidence of patients with new or enlarging hyperintense lesions on T2-weighted brain MRI, proportion of patients with any type of adverse events, and incidence rate of discontinuation due to adverse events.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up until September 15, 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible articles of 14 RCTs containing 9412 participants with RRMS
- INF $\beta$ -1a was the most common comparison treatment and no direct active comparisons between biologics had been performed. The 7 treatment regimens included in this network meta-analysis were natalizumab, natalizumab plus INF $\beta$ -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF $\beta$ -1a. As a standard treatment, INF $\beta$ -1a was compared against all the other 6 regimens. Twelve studies containing 8259 participants evaluated annualized relapse rate while 14 studies including 9412 participants reported incidence rate of serious adverse events.

#### Charakteristika der Population:

- mean age of included participants was 37.2 years old, the mean baseline EDSS score was 2.7, and the mean number of relapses in past year was 1.5.

#### Qualität der Studien:

- The risk of bias varied across individual studies, ranging from low to high. There were generally low risks of selection bias, detection bias, attrition bias, and reporting bias. The performance bias was moderate.

#### Studienergebnisse:

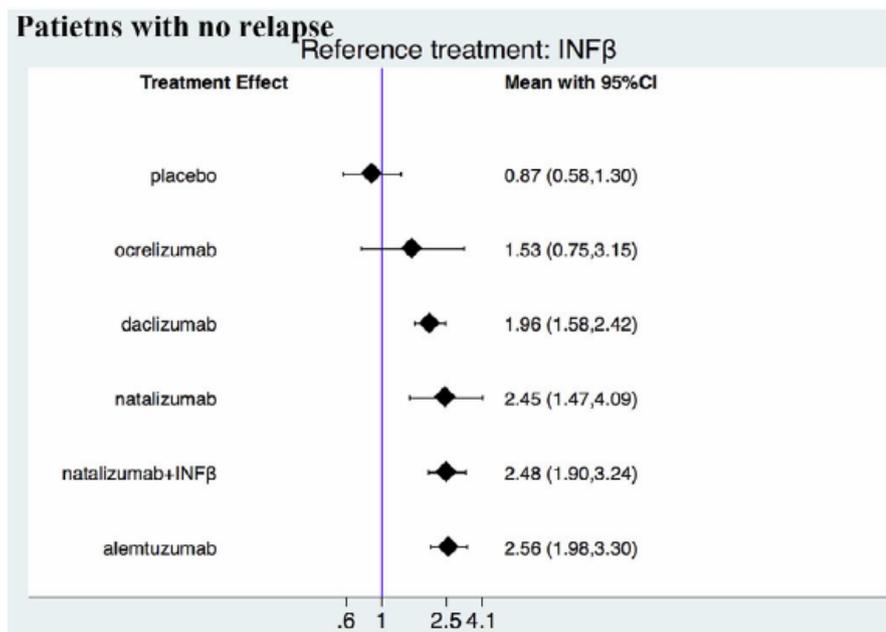
- ARR: On the whole, patients treated with INF $\beta$ -1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INF $\beta$ -1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INF $\beta$ -1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INF $\beta$ -1a, 0.31 [0.24–0.39] for alemtuzumab, 0.41 [0.26–0.64] for natalizumab, 0.45 [0.37–0.55] for daclizumab, and 0.45 [0.36–0.56] for ocrelizumab; Fig. 3a). The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF $\beta$ -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF $\beta$ -1a, and placebo.

- Serious adverse events: The total incidence rate of serious adverse events was 17.6% (1659/9412) across all included studies. In terms of serious adverse events, all biological treatments had similar incidence rate, except that placebo had a tendency of more serious adverse events.

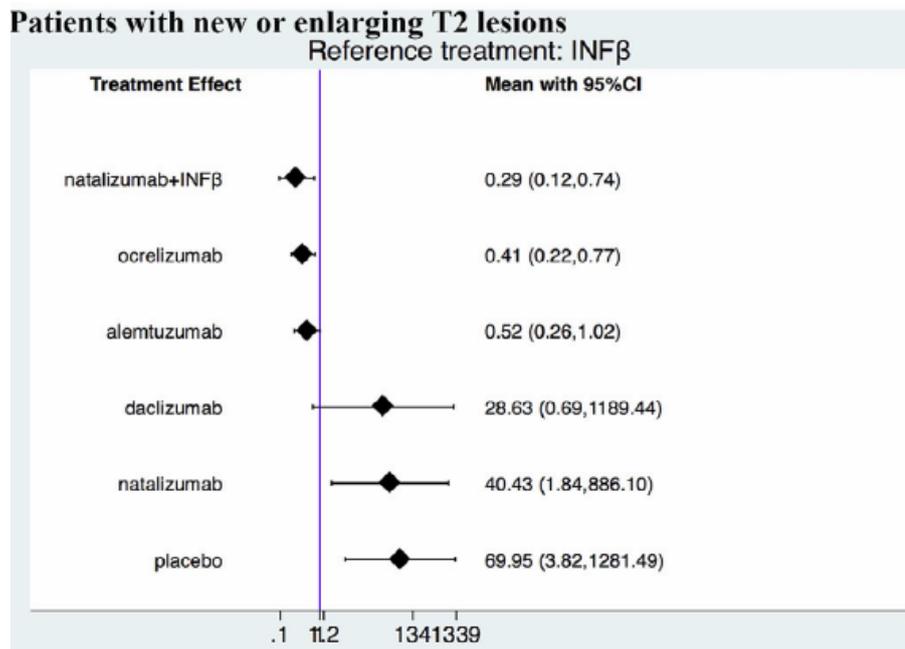
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF $\beta$ -1a were largely due to hospitalizations for treatment of relapses of multiple sclerosis.

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INF $\beta$ -1a was the regimen associated with the lowest risks of annualized relapse as well as serious adverse events. In terms of single-drug treatment, alemtuzumab was the monoclonal antibody that performed the best.

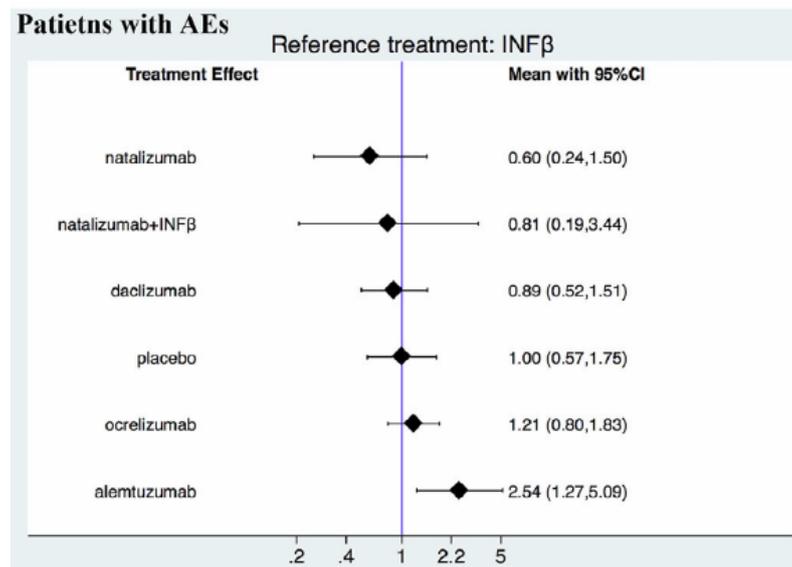
- Secondary outcomes:
  - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INF $\beta$ -1a or placebo



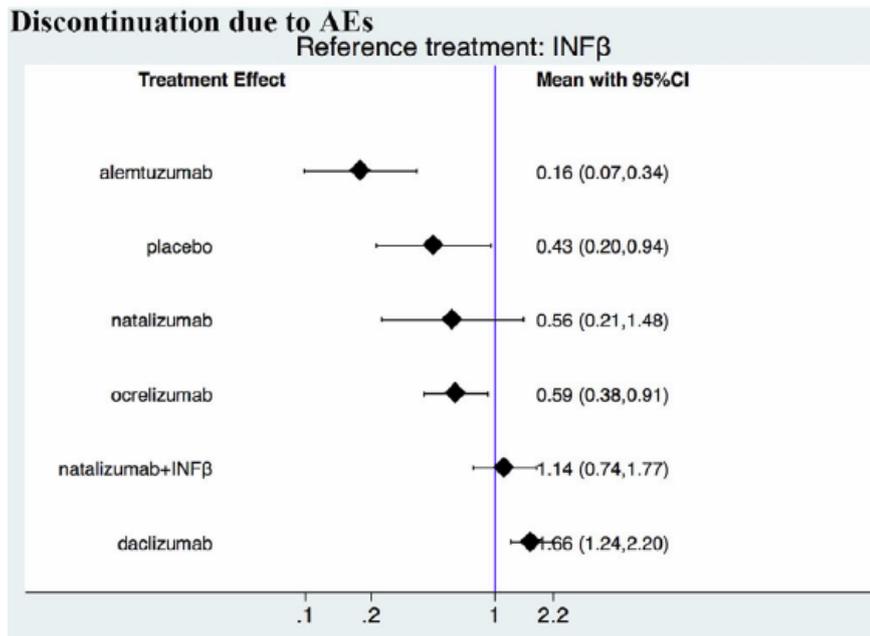
- Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INF $\beta$ -1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).



- Our analysis showed that most treatment regimens carried similar risks of adverse events except for alemtuzumab, which had a significant higher risk (RR 2.54 [95% CI 1.27–5.09]).



- Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34; Fig. 5d). The reason for this contradictory result of alemtuzumab might be that patients in all 3 studies comparing alemtuzumab with INFβ-1a received 1 g per day of intravenous methylprednisolone on 3 consecutive days at baseline and month 12 and the overall rate of discontinuation due to adverse events was very low. The rankograms of secondary outcomes



### Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our network meta-analysis provided a comprehensive summary of efficacy and safety of monoclonal antibodies for RRMS, which might provide a reference for the treatment. The results suggested that all 4 monoclonal antibodies exhibited a higher efficacy than INF $\beta$ -1a. Natalizumab plus INF $\beta$ -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

---

### Lucchetta R et al., 2018 [18].

Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis

#### Fragestellung

to conduct a network meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to provide evidence-based hierarchies of the efficacy and safety of all available DMTs for patients with RRMS.

#### Methodik

##### Population:

- adults diagnosed with RRMS

##### Intervention/Komparator:

- traditional DMTs compared with the recently developed DMTs (The searched DMT therapies alemtuzumab, azathioprine; cladribine; daclizumab; dimethyl fumarate; fingolimod; glatiramer acetate; interferon  $\beta$ -1a; interferon  $\beta$ -1b; pegylated interferon; natalizumab; ocrelizumab; rituximab; teriflunomide)

##### Endpunkte:

- annualised relapse rate (ARR), disability progression confirmed at 12 weeks (DPC12), disability progression confirmed at 24 weeks (DPC24), disability improvement confirmed at

12 weeks (DIC12), disability improvement confirmed at 24 weeks (DIC24), discontinuations due to adverse events (DAE) and change in QoL evaluated through Short Form-36 items or 12 items (SF-36 or SF-12)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- in the PubMed and Scopus databases without any time limit or language restriction (updated in May 2017).

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (29,150 participants)
- Eight studies included only treatment-naive participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naive and treatment-experienced patients, and 15 articles did not report this information.
- 16 clinical trials comparing active therapies (head-to-head trials), 14 comparing different doses of DMT and 10 evaluating the active treatment against placebo.
- No study evaluating azathioprine or rituximab fulfilled the inclusion criteria and could be included in the systematic review.

#### Qualität der Studien:

- The outcomes more frequently associated with 'low risk of bias' were disability improvement and disability progression confirmed at 12 weeks; 'some concerns' appear more frequently in disability progression confirmed at 24 weeks, whereas 'high risk' was associated with QoL and ARR outcomes. The two domains more frequently scored as 'high risk of bias' were measurement of the outcome (due to the lack of masking of the assessors) and domain referring to missing outcome data.

#### Studienergebnisse:

- The most effective therapies for the outcome of annualized relapse rate were alemtuzumab (96% probability), natalizumab (96%) and ocrelizumab (85%), compared with all other therapies (hazard ratio versus placebo, 0.31, 0.31 and 0.37, respectively;  $p < 0.05$  for all comparisons) (high-quality evidence). However, no significant differences among these three therapies were found.

Discontinuation due to adverse events revealed similarity across all therapies, except for alemtuzumab, which showed less discontinuation when compared with interferon-1a intramuscular (relative risk 0.37;  $p < 0.05$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

High-quality evidence shows that alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab present the highest efficacy among DMTs, and other meta-analyses are required to evaluate the frequency of adverse events to better understand the safety profile of these therapies. Based on efficacy profile, guidelines should consider a three-category classification (i.e. high, intermediate and

low efficacy). Specific studies should be conducted for a more precise selection of therapies for more aggressive RRMS conditions.

---

**Li H et al., 2019 [17].**

Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis.

**Fragestellung**

In the present study, we performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) to compare the efficacy and acceptability of DMTs in patients with relapsing–remitting MS

**Methodik**

Population:

- patients of any gender and age with RRMS

Intervention:

- DMT (interferon beta-1b (Betaseron), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate, mitoxantrone, interferon beta-1a (Rebif), natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a (Plegridy), alemtuzumab and ocrelizumab.)

Komparator:

- Placebo or other DMT

Endpunkte:

- Our primary outcomes were efficacy (relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months) and acceptability (treatment discontinuation measured by the number of participants who withdrew due to adverse events over 24 months). The secondary outcome was the number of participants whose disability worsened over 24 months, defined as an increase of at least 1.5 points on the EDSS scale for participants with a baseline score of 0, of at least 1.0 point for participants with a baseline score of 1.0 or more, and of at least 0.5 point for participants with a baseline score of 5.5 or more, sustained for 3 or 6 months

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), Embase (Embase.com), ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform ([apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)) for randomized controlled trials (RCTs) published from the date of database inception to Oct 31, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-three studies reported between 1987 and 2018 with 14,096 participants were included in the analysis

### Charakteristika der Population:

- All trials reported full clinical and demographic characteristics, and approximately 70% of the sample population was female (9911 of 14,096). The mean age of the participants ranged from 18 to 55. The mean EDSS of the participants ranged from 0 to 5.0. Nineteen (82.6%) studies were funded by pharmaceutical companies.

### Studienergebnisse:

- relapse rate measured by the total number of participants who experience at least one relapse over 24 months
  - Direct comparison: Mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, peginterferon beta-1a (Plegridy), dimethyl fumarate, teriflunomide, interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), glatiramer acetate and interferon beta-1b (Betaseron) were statistically more efficacious than placebo in the efficacy outcome. Alemtuzumab and ocrelizumab were superior to interferon beta-1a (Rebif), and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was better than IFN  $\beta$ -1b (Avonex).
  - NMA: In terms of efficacy, all drugs were more effective than placebo, with RRs ranging between 0.47 [95% credible interval (CrI) 0.27–0.80] for mitoxantrone and 0.87 (0.77–0.98) for IFN  $\beta$ -1a (Avonex). For the other comparison between drugs, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were more effective than the other drugs were (RRs ranging between 0.56 and 0.79), fingolimod (RRs ranging between 0.65 and 0.73), and peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate (RRs ranging between 0.72 and 0.81). Teriflunomide, glatiramer acetate, IFN  $\beta$ -1a (Rebif), IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) were among the least efficacious drugs (RRs ranging between 1.23 and 1.79). Mitoxantrone was more effective than teriflunomide (7 mg) and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) (RRs ranging between 0.54 and 0.56).
- number of participants whose disability worsened over 24 months
  - Direct comparison: For sustained accumulation of disability (3 months), natalizumab, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Rebif), teriflunomide 14 mg and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif). For sustained accumulation of disability (6 months), peginterferon beta-1a, IFN  $\beta$ -1a (Avonex) and fingolimod were statistically better than placebo, and alemtuzumab and ocrelizumab were statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Rebif); IFN  $\beta$ -1b (Betaseron) was statistically better than IFN  $\beta$ -1a (Avonex).
  - NMA: In terms of sustained (3-month) disability progression, most of the DMTs were better than placebo was, except teriflunomide (7 mg), IFN  $\beta$ -1b (Avonex), glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). Alemtuzumab and ocrelizumab were better than other DMTs, apart from natalizumab and dimethyl fumarate. Natalizumab was better than glatiramer acetate and IFN  $\beta$ -1b (Betaseron). No usable data were available for mitoxantrone.
- Acceptability (treatment discontinuation)

- Direct comparison: For acceptability, IFN  $\beta$ -1b (Betaseron), IFN  $\beta$ -1a (Rebif), peginterferon beta-1a, dimethyl fumarate and glatiramer acetate were not as well tolerated as placebo; IFN  $\beta$ -1a (Rebif) was not as well tolerated as alemtuzumab.
- NMA: Glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) were worse than placebo (RRs ranging between 2.44 and 3.49). Fingolimod and IFN  $\beta$ -1a (Avonex) had significantly lower discontinuation than glatiramer acetate, dimethyl fumarate, peginterferon beta-1a and IFN  $\beta$ -1a (Rebif) (RRs ranging between 2.70 and 3.90). IFN  $\beta$ -1a (Rebif) was worse than alemtuzumab (RR 2.67).
- Safety (SAE)
  - For safety outcomes, there was no statistical significance between DMTs and placebo.
- SUCRA
  - The cluster rank plot (Fig. 2) shows that alemtuzumab, ocrelizumab, natalizumab and fingolimod are the regimens associated with not only the lowest risks of relapse rate but also the treatment discontinuation due to adverse events.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our systematic review and network meta-analysis provide evidence-based hierarchies for the efficacy and acceptability of DMTs for RRMS, overcoming the major limitation of conventional pairwise meta-analyses. The results suggest that all DMTs were superior to placebo in reducing the relapse rate during the 2 years of follow-up, which corresponds to the pairwise meta-analyses. As to the comparison between drugs, three monoclonal antibodies, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab were significantly better than other drugs; next was fingolimod, followed by peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate. The traditional first-line drugs ( $\beta$ -interferons and glatiramer acetate) had few advantages in efficacy. Through the results of the NMA, we suggest that DMTs can be divided into three broad classes: drug of low efficacy, including  $\beta$ -interferons, glatiramer acetate and teriflunomide; drugs of moderate efficacy, including fingolimod, peginterferon beta-1a and dimethyl fumarate; and drugs of high efficacy, alemtuzumab, ocrelizumab and natalizumab. Although mitoxantrone ranked high in the SUCRA, the sample size of the related trial was too small and more research is needed to confirm its efficacy.

---

### **Tolley K et al., 2015 [26].**

A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

#### **Fragestellung**

To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS

#### **Methodik**

##### Population:

- RRMS or a patient population with a subgroup composed of >80% of patients with RRMS

Intervention:

- peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks

Komparator:

- IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo

Endpunkte:

- ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs ( $\geq 5\%$  incidence in any treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014 (Articles were limited to those published in English)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

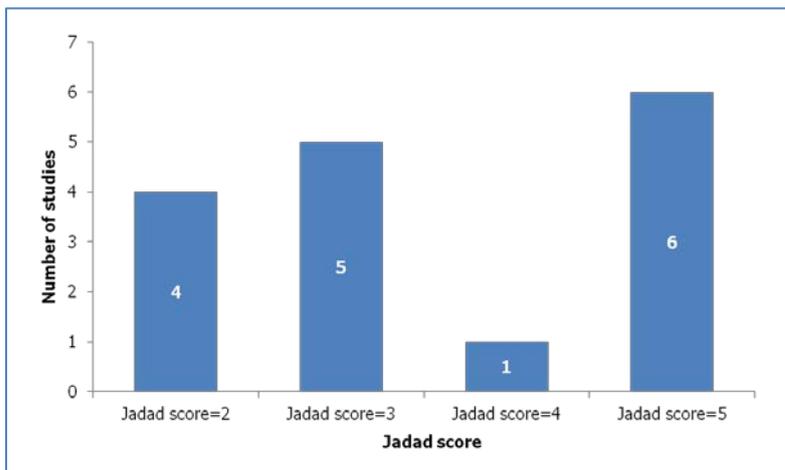
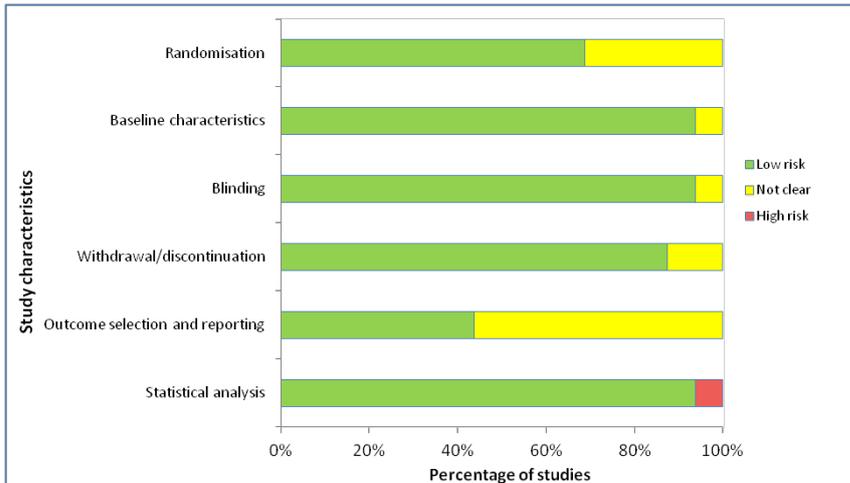
- 16 RCTs

Charakteristika der Population:

- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.
- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.

Qualität der Studien:

- In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only 11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.



**Studienergebnisse:**

- ARR

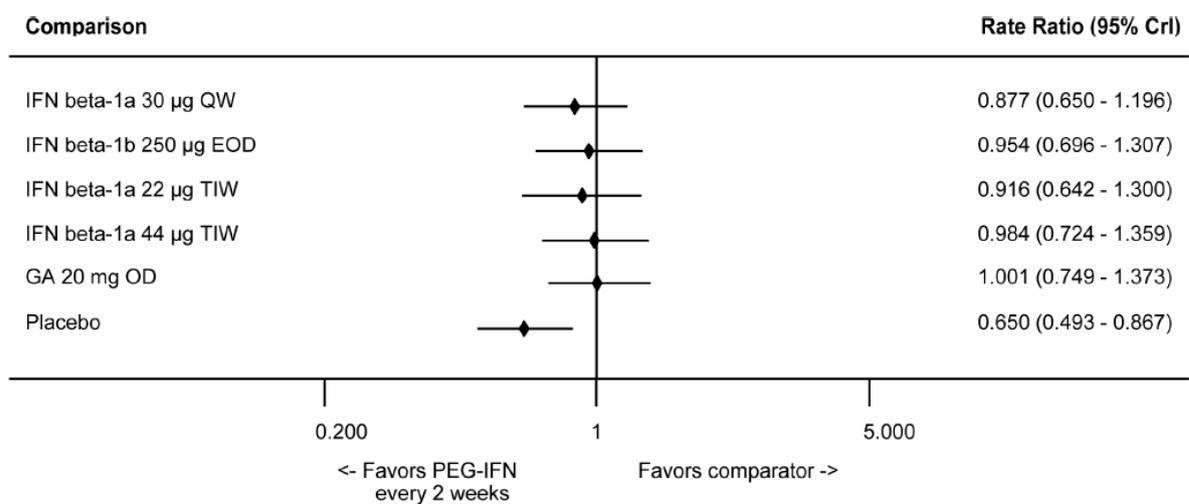


Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

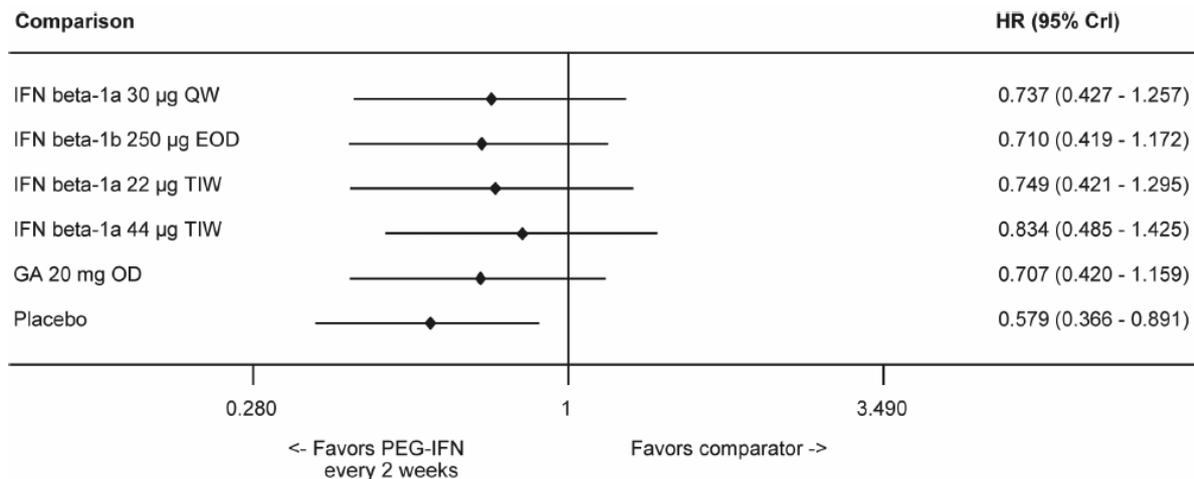
- Indirekter Vergleich Ranking:

**Table 2. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for ARR.**

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.56	99.43	0.00
IFN beta-1a 30 µg QW	0.34	1.60	4.56	13.91	30.76	48.81	0.02	0.30
IFN beta-1b 250 µg EOD	6.58	15.21	23.32	26.67	20.16	8.05	0.01	0.56
IFN b-1a 22 µg TIW	6.75	9.05	12.76	18.69	27.95	24.57	0.23	0.46
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.99	27.00	25.65	20.84	7.58	0.94	0.00	0.71
GA 20 mg OD	26.09	36.28	24.65	9.90	2.44	0.64	0.00	0.79
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	42.25	10.86	9.06	10.00	11.09	16.43	0.31	0.69

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP3M



**Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI).** Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

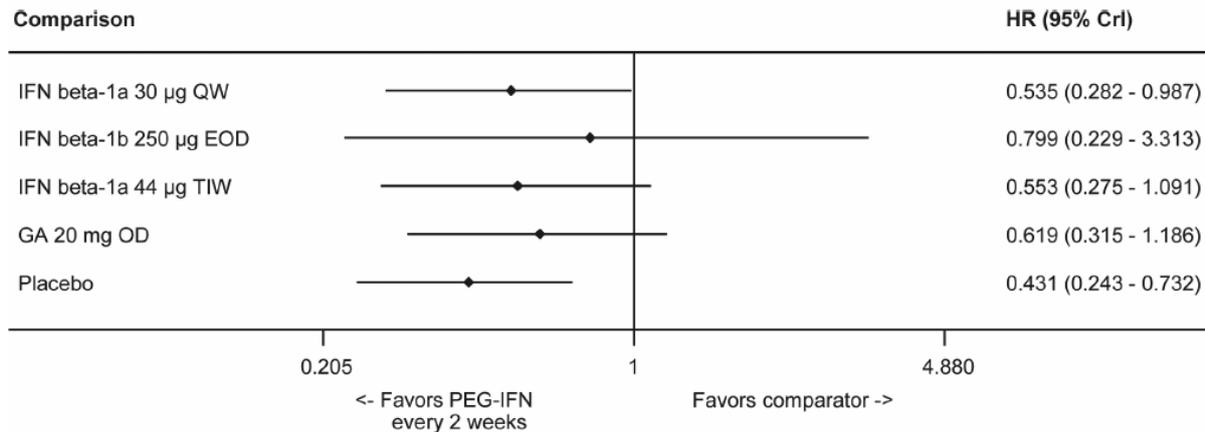
- Indirekter Vergleich Ranking:

**Table 3. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP3M.**

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.01	0.09	0.49	3.97	17.79	77.64	0.05
IFN beta-1a 30 µg QW	4.14	13.77	20.90	21.72	16.64	17.57	5.27	0.49
IFN beta-1b 250 µg EOD	2.32	9.93	14.24	20.77	26.52	20.62	5.61	0.43
IFN beta-1a 22 µg TIW	6.75	17.64	19.93	19.14	13.97	16.73	5.85	0.52
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.94	36.73	21.62	12.14	7.92	3.25	0.41	0.72
GA 20 mg OD	1.68	8.39	14.83	20.71	28.03	21.60	4.76	0.42
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	67.17	13.54	8.39	5.04	2.95	2.44	0.46	0.88

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP6M



**Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI).** Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

o Indirekter Vergleich Ranking:

**Table 4. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP6M.**

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	SUCRA
Placebo	0.00	0.10	0.87	4.43	21.07	73.54	0.1
IFN beta-1a 30 µg QW	0.50	8.13	20.23	30.53	36.27	4.35	0.4
IFN beta-1b 250 µg EOD	37.76	25.56	8.08	6.89	8.46	13.26	0.7
IFN beta-1a 44 µg TIW	1.50	10.27	23.15	33.28	23.85	7.96	0.4
GA 20 mg OD	2.45	22.15	42.74	22.55	9.24	0.87	0.6
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	57.80	33.79	4.93	2.33	1.11	0.04	0.9

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- Adverse events:
  - o Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE burden.
  - o The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS

### *Kommentare zum Review*

- Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.

---

### **Mendelez-Torres G et al., 2018 [20].**

Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages

#### **Fragestellung**

We systematically reviewed the comparative effectiveness of injectable beta-interferons (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA) on annualised relapse rate (ARR), progression and discontinuation due to adverse events (AEs) in RRMS, using evidence from within the drugs' recommended dosages.

#### **Methodik**

##### Population:

- people diagnosed with RRMS

##### Intervention:

- injectable beta-interferons (IFN- $\beta$ ) and glatiramer acetate (GA)

##### Komparator:

- placebo or best supportive care without DMTs, or another of the interventions when used within indication

##### Endpunkte:

- relapse frequency, disease progression, and discontinuation due to adverse events, relapse rate, time to progression, or discontinuation due to adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- in January and February 2016. These update searches were limited by date to the beginning of 2012

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 primary studies
- 14 trials were placebo-controlled, the remaining 10 trials only compared active drugs against each other. One trial reported only adverse events data. The modal follow-up was 24 months.

Qualität der Studien:

- All studies that adequately detailed their method of randomization (n = 15, 63%) were appraised as being at low risk of bias in this domain. A similar number of studies (n = 15) were judged to be at low risk of bias from allocation concealment, though one study was classed as at high risk of bias in this domain. We judged that most studies were at high risk of bias in blinding of participants and personnel (n = 24, 83%) and blinding of outcome assessment (n = 18, 75%) due to a combination of injection site reactions in placebo-controlled trials and an open label design. Five studies (21%) were at high risk of bias from incomplete outcome data due to differential attrition between arms, and we believed that four studies (17%) were at high risk of bias from selective reporting. Finally, most studies (n = 17, 71%) were at high risk of bias from other sources, generally stemming from industry sponsorship

Studienergebnisse:

- All drugs had a beneficial effect on ARR as compared to placebo, but not compared to each other, and findings were robust to sensitivity analysis.

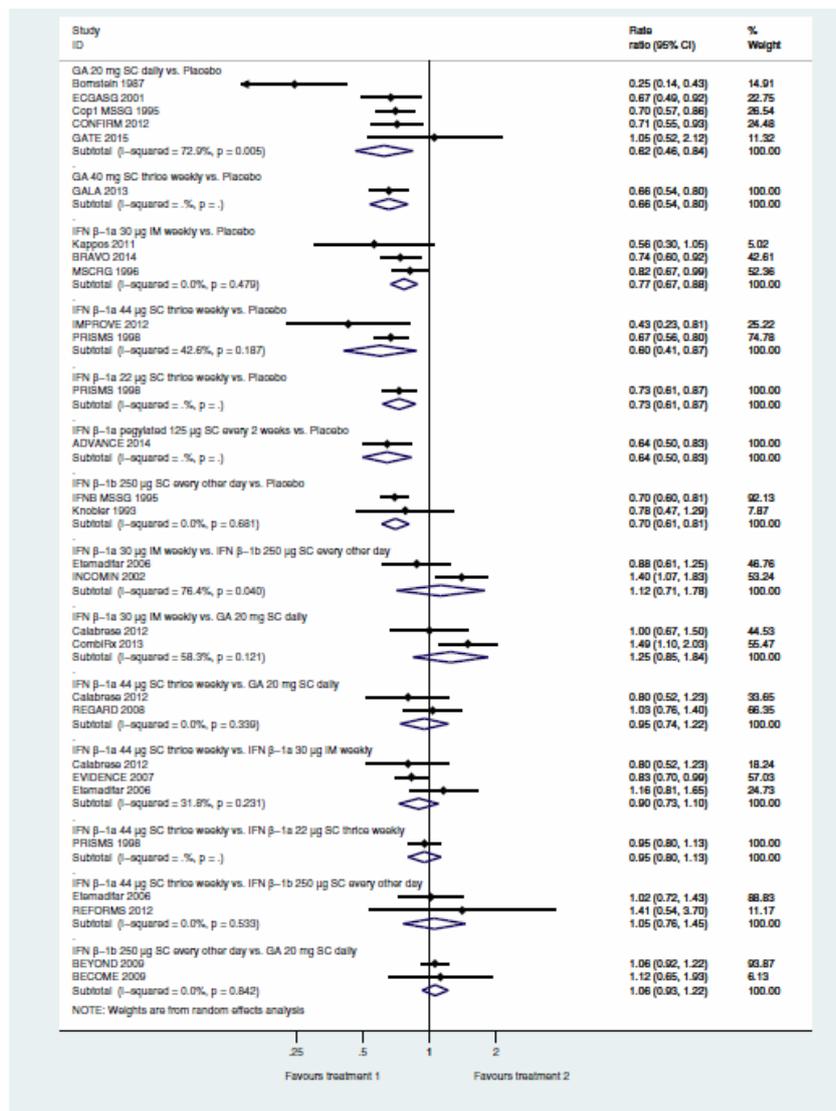


Fig. 2 Pairwise meta-analyses for annualised relapse rate. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous

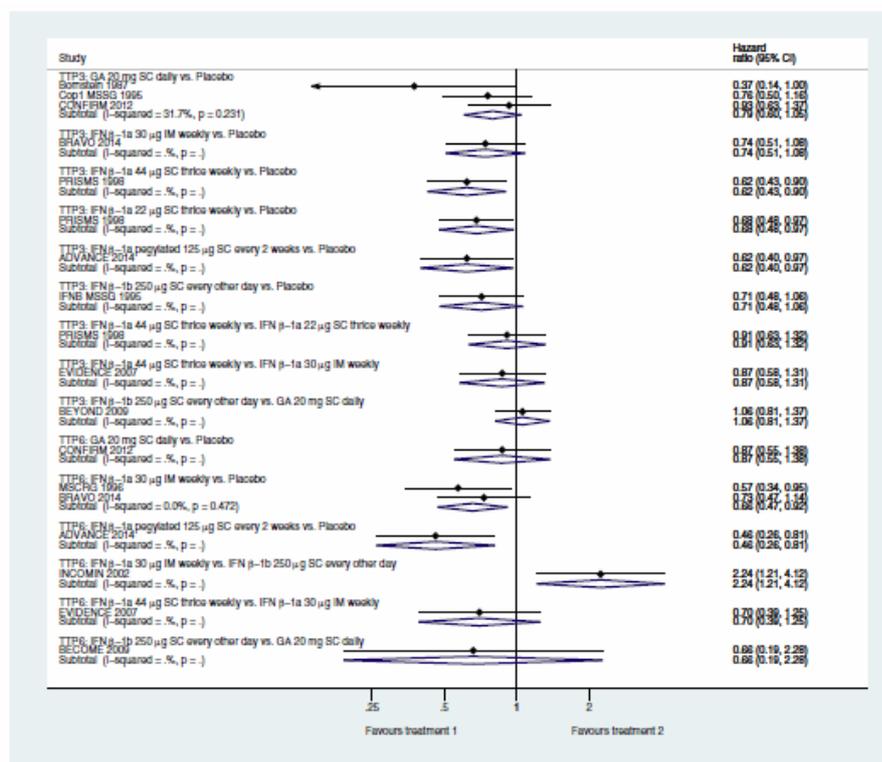
**Table 3** Network meta-analysis results for annualised relapse rate<sup>a</sup>

Drug	SUCRA	GA 20 mg daily	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	IFN β-1b 250 µg SC every other day	IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	Placebo
GA 20 mg daily	0.77		1.01 (0.77, 1.33)	1.00 (0.80, 1.24)	0.97 (0.85, 1.10)	0.95 (0.86, 1.05)	0.91 (0.76, 1.08)	0.82 (0.73, 0.92)	0.65 (0.59, 0.72)
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.73			0.98 (0.71, 1.35)	0.95 (0.72, 1.26)	0.94 (0.71, 1.23)	0.89 (0.66, 1.21)	0.81 (0.62, 1.06)	0.64 (0.50, 0.83)
GA 40 mg thrice weekly	0.70				0.97 (0.77, 1.22)	0.96 (0.77, 1.19)	0.91 (0.71, 1.17)	0.82 (0.66, 1.03)	0.66 (0.54, 0.80)
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.64					0.99 (0.86, 1.13)	0.94 (0.80, 1.10)	0.85 (0.76, 0.95)	0.68 (0.60, 0.76)
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.56						0.95 (0.79, 1.14)	0.86 (0.76, 0.97)	0.69 (0.62, 0.76)
IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	0.43							0.91 (0.76, 1.08)	0.72 (0.61, 0.85)
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.18								0.80 (0.72, 0.88)
Placebo	0								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		11.71, 11, 0.38							

<sup>a</sup>Findings are expressed as rate ratio (RR) with 95% CI

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- We considered time to progression confirmed at 3 months and confirmed at 6 months in separate models; while both models suggested that the included drugs were effective, findings were not consistent between models.



**Fig. 3** Pairwise meta-analyses for time to progression. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous; TTP3: time to progression confirmed at 3 months; TTP6: time to progression confirmed at 6 months

**Table 4** Network meta-analysis results for time to progression<sup>a</sup>

Time to progression confirmed at 3 months									
Drug	SUCRA	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly	IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	GA 20 mg daily	IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	Placebo	GA 40 mg SC thrice weekly
IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	0.77		1.01 (0.59, 1.74)	0.92 (0.65, 1.30)	0.86 (0.62, 1.19)	0.82 (0.56, 1.22)	0.81 (0.53, 1.22)	0.63 (0.46, 0.86)	Not included in this analysis
PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	0.75			0.91 (0.52, 1.59)	0.85 (0.49, 1.46)	0.81 (0.49, 1.34)	0.80 (0.47, 1.34)	0.62 (0.40, 0.97)	
IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g SC thrice weekly	0.62				0.94 (0.62, 1.42)	0.90 (0.59, 1.36)	0.88 (0.57, 1.36)	0.68 (0.49, 0.96)	
IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	0.5					0.96 (0.65, 1.42)	0.94 (0.62, 1.43)	0.73 (0.53, 1.00)*	
GA 20 mg daily	0.44						0.98 (0.78, 1.24)	0.76 (0.60, 0.97)	
IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	0.39							0.78 (0.59, 1.02)	
Placebo	0.02								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		0.35, 2, 0.84							
Time to progression confirmed at 6 months									
Drug	SUCRA	IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	GA 20 mg daily	Placebo	PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly
IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g SC every other day	0.9		0.74 (0.32, 1.71)	0.71 (0.32, 1.60)	0.50 (0.29, 0.87)	0.42 (0.21, 0.83)	0.34 (0.18, 0.63)		Not included in this analysis
PegIFN $\beta$ -1a 125 $\mu$ g every 2 weeks	0.71			0.97 (0.40, 2.33)	0.68 (0.35, 1.31)	0.56 (0.28, 1.15)	0.46 (0.26, 0.81)		
IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g SC thrice weekly	0.7				0.70 (0.39, 1.25)	0.58 (0.27, 1.27)	0.47 (0.24, 0.93)		
IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g IM weekly	0.4					0.83 (0.49, 1.41)	0.68 (0.49, 0.94)		
GA 20 mg daily	0.25						0.82 (0.53, 1.26)		
Placebo	0.05								
Test for inconsistency ( $\chi^2$ , df, p)		0.77, 1, 0.38							

<sup>a</sup>Findings are presented as HR (95% CI)

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- Discontinuation due to AEs did not appear to be different between drugs.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses confirmed that IFN- $\beta$  and GA reduce ARR and generally delay progression as defined in these trials. We found, however, that there was no clear ‘winner’ across outcomes, and our findings were qualified by the high risk of bias across studies, and the use of an impairment/mobility scale to measure disease progression. Future research should consider more relevant measures of disability and, given that most trials have been short-term, consider a longitudinal approach to comparative effectiveness.

## 3.4 Leitlinien

---

### Montalban X et al., 2018 [21].

*European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)*

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar. Keine Angaben gefunden. Unklar ob LL mit Patientenbeteiligung erstellt wurde.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse dargelegt. Kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Die zugrundeliegende Evidenz der Empfehlungen ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Update soll 2020 durchgeführt werden.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Central, Embase, Medline, PreMedline, PsycINFO inception to December 2015

##### GoR, LoE

- The quality of evidence was rated into four categories according to the risk of bias. The recommendations with assigned strength (strong and weak) were formulated based on the quality of evidence and the risk-benefit balance.

#### Recommendations

Review question 2: In patients with RRMS and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

Review question 3: In patients with primary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment?

- Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions–contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:

- Patient characteristics and comorbidities;
- Disease severity/activity;
- Drug safety profile;
- Accessibility of the drug.

(consensus statement)

- Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)
- Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)

Review question 6: Treatment strategy if inadequate treatment response: In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4 and 5 (patients with relapsing MS treated with DMDs) of this guideline. (strong)
  - When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
    - Patient characteristics and comorbidities;
    - Drug safety profile;
    - Disease severity/activity.
- (consensus statement)

(...)

- When treatment with a highly efficacious drug is stopped, either due to inefficacy or safety concerns, consider starting another highly efficacious drug. When starting the new drug, take into account the following factors:
  - disease activity (clinical and MRI), the greater the activity, the higher the urgency to start new treatment;
  - half life and biological activity of the previous drug;
  - the potential for resumed disease activity or even rebound (particularly with natalizumab).
  - (consensus statement)
- In treatment decisions, consider the possibility of resumed disease activity or even rebound when stopping treatment, particularly with natalizumab. (weak)

### Long-term Treatment

- Consider continuing a DMD if a patient is stable (clinically and on MRI) and shows no safety or tolerability issues. (weak)

---

### **Rae-Grant A et al., 2018 [22,23].**

*American Academy of Neurology (AAN)*

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

#### GoR

- Level A: Must
- Level B: Should
- Level C: May
- Level U: No recommendation supported

## LoE

### *Therapeutic scheme*

#### *Class I*

A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent between treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

The following are also required:

- a. concealed allocation
- b. no more than 2 primary outcomes specified
- c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
- d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required\*:
  - i. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority.
  - ii. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose, and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective).
  - iii. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment.
  - iv. The interpretation of the study results is based upon a per-protocol analysis that accounts for dropouts or crossovers.
- f. For crossover trials, both period and carryover effects examined and statistical adjustments performed, if appropriate

#### *Class II*

An RCT of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). (Alternatively, a randomized crossover trial missing 1 of the following 2 characteristics: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) All relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

#### *Class III*

All other controlled trials (including studies with external controls such as well-defined natural history controls). (Alternatively, a crossover trial missing both of the following 2 criteria: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) A description of major confounding differences between treatment groups that could affect outcome.\*\* Outcome assessment is masked, objective, or performed by someone who is not a member of the treatment team.

#### *Class IV*

Studies that (1) did not include patients with the disease, (2) did not include patients receiving different interventions, (3) had undefined or unaccepted interventions or outcomes measures, or (4) had no measures of effectiveness or statistical precision presented or calculable.

\*Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any 1 of the 3 is missing, the class is automatically downgraded to Class III.

\*\*Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Rules for determining confidence in evidence

- Modal modifiers used to indicate the final confidence in evidence in the conclusions
  - High confidence: highly likely or highly probable
  - Moderate confidence: likely or probable
  - Low confidence: possibly
  - Very low confidence: insufficient evidence
- Initial rating of confidence in the evidence for each intervention outcome pair
  - High: requires 2 or more Class I studies
  - Moderate: requires 1 Class I study or 2 or more Class II studies
  - Low: requires 1 Class II study or 2 or more Class III studies
  - Very low: requires only 1 Class III study or 1 or more Class IV studies
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels
  - Consistency
  - Precision
  - Directness
  - Publication bias
  - Biological plausibility
- Factors that could result in downgrading confidence by 1 or more levels or upgrading confidence by 1 level

- Magnitude of effect
- Dose response relationship
- Direction of bias

## **Recommendations**

### Starting therapy

- Clinicians should offer DMTs to people with relapsing forms of MS with recent clinical relapses or MRI activity (Level B).
- Because of the high frequency of severe AEs, clinicians should not prescribe mitoxantrone to people with MS unless the potential therapeutic benefits greatly outweigh the risks (Level B).\* \*Level A recommendations cannot be based on related evidence alone. Recommendation downgraded to Level B.
- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).
- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians should offer ocrelizumab to people with PPMS who are likely to benefit from this therapy unless there are risks of treatment that outweigh the benefits (Level B).

### Switching DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).
- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).
- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).
- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).
- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody–positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).

- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

#### Stopping DMT

- In people with RRMS who are stable on DMT and want to discontinue therapy, clinicians should counsel people regarding the need for ongoing follow-up and periodic reevaluation of the decision to discontinue DMT (Level B).
- Clinicians should advocate that people with MS who are stable (that is, no relapses, no disability progression, stable imaging) on DMT should continue their current DMT unless the patient and physician decide a trial off therapy is warranted (Level B).
- Clinicians may advise discontinuation of DMT in people with SPMS who do not have ongoing relapses (or gadolinium enhanced lesions on MRI activity) and have not been ambulatory (EDSS 7 or greater) for at least 2 years (Level C).

#### In people with RRMS, are DMTs superior to placebo or other DMTs in preventing disease progression as measured by in-study disease progression measures?

- The following DMTs are more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): daclizumab HYP,<sup>20</sup> dimethyl fumarate,<sup>18,21</sup> fingolimod,<sup>9,10</sup> IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly,<sup>22,32</sup> IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly,<sup>11</sup> mitoxantrone,<sup>23</sup> natalizumab,<sup>12</sup> pegylated IFN,<sup>24</sup> and teriflunomide.<sup>26,33</sup> See safety note on page 791.
- The following DMTs are more effective than other DMTs in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (high confidence): alemtuzumab (vs IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly) <sup>15,29</sup> and ocrelizumab (vs IFN-  $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times weekly).<sup>13</sup>
- Cladribine<sup>14</sup> is probably more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (moderate confidence).
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of disability progression in people with RRMS (low confidence): glatiramer acetate<sup>18,34,35</sup> and pulsed corticosteroids added to IFN- $\beta$ -1a IM once weekly

- Fingolimod is possibly no more effective than IFN- $\beta$ -1a IM weekly in reducing the risk of disability progression over 1 year (low confidence).<sup>16</sup>
- IFN- $\beta$ -1a is possibly no more effective than glatiramer acetate in reducing the risk of disability progression over 3 years (low confidence).

In people with RRMS who experience disease activity while on a DMT, is changing to a different DMT superior to continuing the present DMT in terms of relapse rate and MRI detected T2 or gadolinium-enhanced lesion activity?

- For individuals with RRMS who experienced a relapse on IFN- $\beta$  or glatiramer acetate, alemtuzumab is more effective than IFN- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g subcutaneous 3 times per week in reducing the ARR, the relapse risk, disability progression, and risk of new or enlarging T2 lesions over 2 years (high confidence).<sup>15</sup>
- In individuals with RRMS who experience 1 or more relapses in the preceding 12 months on IFN- $\beta$ , adding natalizumab is more effective than adding placebo in decreasing the risk of relapse over 2 years, the ARR, the risk of disability progression over 2 years, and the risk of new or enlarging T2 lesions at 1 year (high confidence).<sup>e3</sup>
- In individuals with RRMS who experienced one or more relapses in the preceding 12 months on glatiramer acetate, there is insufficient evidence to determine the efficacy of natalizumab added to glatiramer acetate compared with placebo added to glatiramer acetate in decreasing the risk of relapse at 6 months (very low confidence).<sup>e4</sup>
- Natalizumab added to glatiramer acetate is probably more effective than placebo added to glatiramer acetate in decreasing the cumulative number of new or enlarging T2 lesions at 6 months (moderate confidence).<sup>e4</sup>
- Note that natalizumab is not presently approved/ recommended as an add-on therapy to other DMTs owing to potential safety concerns associated with combined use of this medication.

In people with progressive MS, are DMTs superior to placebo or other DMTs as measured by relapse rate or in-study disease progression?

- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (moderate confidence): IFN- $\beta$ -1a 60  $\mu$ g IM weekly (SPMS)<sup>e7</sup> and mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS).<sup>e8</sup>
- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs compared with placebo in reducing the risk of relapse in people with progressive MS (very low confidence): azathioprine,<sup>38</sup> immunoglobulins,<sup>e9,e10</sup> and methotrexate (chronic progressive MS, older terminology that is undefined but included present PPMS and SPMS disease types).<sup>e11</sup> There is insufficient evidence to determine the efficacy of high-dose corticosteroids compared with low-dose corticosteroids<sup>e12</sup> in reducing the risk of relapse in people with SPMS (very low confidence).
- The following DMTs are probably more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (RRMS or SPMS; moderate confidence): mitoxantrone (worsening RRMS and SPMS)<sup>e13</sup> and ocrelizumab (PPMS).<sup>e14</sup>
- The following DMTs are possibly no more effective than placebo in reducing the risk of in-study disability progression in people with progressive MS (low confidence): cladribine (SPMS),<sup>e15</sup> fingolimod (PPMS),<sup>e16</sup> glatiramer acetate (progressive forms of MS<sup>e17</sup> and PPMS<sup>e18</sup>), IFN- $\beta$ -1a 30  $\mu$ g IM weekly (SPMS<sup>e7</sup> and PPMS<sup>e19</sup>), IFN- $\beta$ -1a subcutaneous 3

times per week (SPMS),<sup>e20</sup> IFN- $\beta$ -1b subcutaneous alternate day (SPMS<sup>e5,e6</sup> and PPMS<sup>e21</sup>), and rituximab (PPMS).<sup>e22</sup>

- There is insufficient evidence to determine the efficacy of the following DMTs relative to placebo in reducing the risk of instudy disability progression in people with progressive MS (very low confidence): azathioprine,<sup>38</sup> corticosteroids added to mitoxantrone,<sup>e23</sup> cyclophosphamide,<sup>e24,e25</sup> immunoglobulins, <sup>e9,e10</sup> and methotrexate (CPMS [PPMS]).<sup>e11</sup>

---

## **AWMF, 2016 [12].**

S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose

### **Fragestellung**

Die Leitlinie fokussiert auf die wichtigsten Aspekte der Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose. Dabei hat sie den Schwerpunkt im Bereich der Therapieempfehlungen. Für die pädiatrische Multiple Sklerose gibt es keine spezielle nationale Leitlinie.

### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung hinsichtlich der Behandlung von MS bei Kindern, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nicht dargelegt.
- Systematische Suche der Evidenz. Keine systematische Auswahl oder Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unzureichend dargelegt.
- Keine direkten Empfehlungen, keine Empfehlungsgrade oder Evidenzniveaus dargestellt.
- Überprüfung der Aktualität für Januar 2021 geplant.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Suchstrategie in Pubmed und Cochrane bezog sich auf die Stichworte Multiple sclerosis, pediatric, childhood, diagnostic criteria, definition adolescent, treatment, therapy, immunomodulation. Die Literatursuche in PubMed (2000-2015) wurde weiter durch das Altersspektrum (child 6-12 years; adolescents 13-18 years<sup>4</sup>) limitiert. Für viele Aspekte der pädiatrischen Multiplen Sklerose liegen ausschließlich Aussagen und Empfehlungen relativ geringer Evidenzstärke wie Konsensusempfehlungen oder Expertenmeinungen vor. Es fehlen sehr häufig kontrollierte Studien.

Bei dieser Quelle handelt es sich um eine Leitlinie der Klasse S1. Die Empfehlungen werden demnach durch eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) im informellen Konsens erarbeitet, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.

Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung der Behandlung Kindern mit MS, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

#### **Sonstige Hinweise:**

- Die Leitlinie ist orientiert an der (derzeit abgelaufenen) Leitlinie zur Multiplen Sklerose im Erwachsenenalter (AWMF LL Multiple Sklerose, Registrierungsnummer: 030-050), behandelt allerdings als Erweiterung der LL der DGN konkrete Handlungsempfehlungen für das Akut-Management sowie die immunmodulatorische Dauertherapie im Kindes- und Jugendalter.

#### **Empfehlungen:**

Therapie: Es gibt derzeit keine Ergebnisse aus kontrollierten prospektiven klinischen Studien über die Behandlung der pädiatrischen MS. Die Therapie erfolgt daher weitgehend in Anlehnung an die MS im Erwachsenenalter wobei bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Besonderheiten zu beachten sind.

- Immunmodulatorische Therapie: Ziel der immunmodulatorischen Therapie ist zum einen die Verringerung der Schubrate und Schubschwere, zum anderen das Hinauszögern oder Verhindern des Auftretens bleibender Behinderungen bzw. einer sekundär progredienten MS. Ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der Therapie sind anzustreben, da so die Prognose verbessert werden kann. Die Indikation zu einer immunmodulatorischen Therapie besteht daher, sobald die Diagnose MS gestellt wurde. Meist ist dies aufgrund der neuen Diagnosekriterien schon beim ersten Schub möglich. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte eine zweite MRT Untersuchung nach 3 Monaten erfolgen, um möglicherweise die Diagnose zu sichern und die Therapie einzuleiten.
- Verlaufmodifizierende Therapie milde/ moderate Verlaufsform: Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Verlaufsformen der MS wird zunächst eine Therapie mit einem der rekombinanten Interferon-beta-Präparate (IFN- $\beta$ 1b Betaferon®/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia®/Novartis; IFN- $\beta$ 1a Avonex®/Biogen Idec; Rebif®/Merck-Serono) oder Glatirameracetat (Copaxone®/Teva Pharma) eingeleitet. In Deutschland sind alle Präparate ab 12 Jahren zugelassen, Rebif® hat kürzlich die Zulassung ab 2 Jahren erhalten. Auch Patienten, die jünger als 12 Jahre sind, sollten zeitnah nach Diagnosestellung behandelt werden. Hierzu können alle aufgeführten immunmodulatorischen Präparate eingesetzt werden. Da die Erwachsenenendosis zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss für jeden Patienten die individuell verträgliche Dosis gefunden werden. Die Therapie dieser Patienten sollte daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Für die Therapie mit Dimethylfumarat, pegyliertem Interferon beta-1a, Teriflunomid und Alemtuzumab, die in Deutschland bei Erwachsenen mit MS auch für die Therapie der milden/moderaten Verlaufsform der MS zugelassen sind, gibt es bisher für die pädiatrische MS keine Erfahrungen.
- Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform: Die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform wird bei Patienten eingesetzt, die kein ausreichendes Ansprechen auf die o.g. Medikamente zeigen sowie bei Patienten mit hochaktiver MS. Da alle für die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform verfügbaren Medikamente in Deutschland unter 18 Jahren nicht zugelassen sind, handelt es sich immer um eine sog. off-label Anwendung. Die Entscheidung zu einer

solchen Therapie sollte in einem spezialisierten Zentrum bzw. in Kooperation mit diesem erfolgen.

- Präparate für die (hoch-) aktive Verlaufsform: Derzeit werden in Deutschland Natalizumab (Tysabri®/Biogen Idec), Fingolimod (Gilenya®/Novartis) und Alemtuzumab (Lemtrada) eingesetzt. Für das Kindes- und Jugendalter besteht derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab; hierzu liegen Ergebnisse aus kleinen Fallserien vor. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität. Patienten mit Natalizumab müssen engmaschig beobachtet werden, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Für das Risiko an einer PML zu erkranken ist entscheidend, ob im Blut Antikörper gegen das JC Virus nachweisbar sind. Dies ist in Deutschland in ca. 50% der Patienten mit pädiatrischer MS der Fall. Bei diesen JCV+ Patienten kann dennoch eine Therapie mit Natalizumab begonnen werden, sie sollte aber in der Regel nach 2 Jahren wieder beendet bzw. neu evaluiert werden, weil dann das Risiko an einer PML zu erkranken ansteigt. Im Einzelfall kann eine Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit hochaktiver MS über diesen Zeitraum hinaus erwogen werden, bedarf dann aber einer besonderen Risikobeurteilung mit erneuter Aufklärung und schriftlichem Einverständnis. Für die zweite Substanz, Fingolimod, die zur Eskalationstherapie der pädiatrischen MS eingesetzt werden kann, gibt es bisher nur wenig Erfahrungen. Diese deuten jedoch darauf hin, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischer MS ähnlich dem bei adulter MS ist. Bei adulten Patienten hat Fingolimod sich auch für die Nachbehandlung von JCV+ Patienten nach Natalizumab als wirksam erwiesen. Für den Einsatz von Alemtuzumab liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Für Informationen bezüglich der Nebenwirkungen und Kontraindikationen der immunmodulatorischen Medikamente sei auf die AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 03.02.2020**

#	Suchfrage
1	[mh "multiple sclerosis"]
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to Feb 2020

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.02.2020**

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis/therapy[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	((ms[ti] OR rms[ti] OR rrms[ti] OR spms[ti])
4	multiple scleros*[tiab]
5	(#2) OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	(#1) OR (#6)
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND

#	Suchfrage
	(search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
9	(#8) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.02.2020

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[tiab]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Berardi A, Siddiqui MK, Treharne C, Harty G, Wong SL.** Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches. *Curr Med Res Opin* 2019;35(8):1371-1378.
2. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15\\_AM-RL-IV\\_TH-Ergaenzung\\_Alemtuzumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19\\_Geltende-Fassung\\_Fingolimod\\_D-157\\_D-198.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 - Fampridin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Fampridin\\_D-013.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-14/2012-08-02_Geltende-Fassung_Fampridin_D-013.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07\\_Geltende-Fassung\\_Dimethylfumarat\\_D-100.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Cladribin\\_D-327.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20\\_Geltende-Fassung\\_Fingolimod\\_D-412.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-425/2019-06-20_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-412.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20\\_Geltende-Fassung\\_Teriflunomid\\_D-078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf).
12. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Pädiatrische Multiple Sklerose; S1-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 022-014. 05.01.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-014\\_S1\\_Multiple-Sklerose\\_Kinderalter\\_2016-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf).
13. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.
14. **Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al.** Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7(3):e013430.
15. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(11):Cd009333. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>.
16. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
17. **Li H, Hu F, Zhang Y, Li K.** Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 28.05.2019 [Epub ahead of print].
18. **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al.** Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32(9):813-826.
19. **McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, et al.** Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;29:55-61.
20. **Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al.** Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol* 2018;18(1):162.
21. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.

22. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):789-800.
23. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2018. [Zugriff: 12.02.2020]. URL: [https://download.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/PermaLink/WNL/A/WNL\\_2018\\_04\\_19\\_RAEGRANT\\_NEUROLOGY2017835181R1\\_SDC3.pdf](https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf).
24. **Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd011203. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>.
25. **Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL.** Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1361-1371.
26. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127960.
27. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9):Cd011381. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>.
28. **Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al.** The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0163296.
29. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:322-328.
30. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(4):Cd011076. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>.
31. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-061**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 03.04.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

**Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)**

Zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Gegenstand der Beratung ist ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen (10 - 17 Jahre) mit RRMS.

**Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung pädiatrischer Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS)?**

Bei einer schubförmigen MS treten klinische Symptome auf, die sich innerhalb von einigen Wochen meist vollständig zurückbilden. Zwischen den Krankheitsschüben kommt es meist nicht zu einer Progression der klinischen Symptome. Die mittlere Schubrate beträgt bei der pädiatrischen MS 1,9 im ersten Jahr nach Manifestation, 0,7 im zweiten Jahr und 0,4 im dritten Jahr [1,2]. Jedoch können auch therapieschwierige hochaktive Verläufe auftreten.

Der **akute Schub** wird mit Glukokortikoiden behandelt. Standard ist **Methylprednisolon** intravenös einmal täglich 20 mg/kg KG (Maximaldosis 1 g/Tag) für 3–5 Tage. Eine Reevaluation erfolgt 1–2 Wochen nach Beendigung des Steroidpulses. Bei nur geringer Besserung oder Zunahme der klinischen Symptomatik wird die Steroidtherapie wiederholt [2].

Bei gravierenden klinischen Symptomen, wie z. B. Hemiparese, Tetraparese oder Blindheit, die sich nicht deutlich durch die Steroidpulsbehandlungen verbessern, wird zeitnah eine Plasmapherese oder Immunadsorption vorgenommen (5 Zyklen) [2].

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Indikation zu einer **immunmodulatorischen Therapie** wird in der Regel, spätestens beim ersten Rückfall zur Verringerung der Schubrate und Schubschwere und zur Verhinderung eines chronischen Verlaufs mit bleibender Behinderung bzw. einer sekundär progredienten MS begonnen. Eingesetzt werden **rekombinante Interferon-beta-Präparate** (IFN- $\beta$ 1b Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup> [3]; IFN- $\beta$ 1a Avonex<sup>®</sup> [4], Rebif<sup>®</sup> [5]) oder Glatirameracetat (Copaxone<sup>®</sup>) [6]. Diese Pharmaka sind ab 12 Jahren zugelassen. Bei Kindern unter 12 Jahren werden diese Substanzen zulassungsüberschreitend (off-label) eingesetzt. Nur Rebif<sup>®</sup> hat eine Zulassung ab zwei Jahren [2;5].

Die Therapie zur Verhinderung eines Rezidivs wird durch Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>), das im Kindesalter ab 10 Jahren zugelassen ist [7], möglicherweise aufgrund der geringeren Rückfallrate und geringeren Ausprägung von Läsionen im MRT über zwei Jahre gegenüber Interferon-Beta-1a die Langzeittherapie der pädiatrischen MS verändern [8]. Zu beachten ist der Vorteil einer oralen Gabe von Fingolimod, aber auch eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Fingolimod: 18 Patienten (16,8 %), davon bei vier Patienten Anfälle, bei vier Patienten Infektionen und bei zwei Patienten eine

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 03.04.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

### **Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)**

Zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Gegenstand der Beratung ist ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen (10 - 17 Jahre) mit RRMS.

Leukopenie; Interferon-Beta-1a-Gruppe: sieben Patienten (6,5 %), davon zwei Patienten mit Infektionen und ein Patient mit supraventrikulären Tachykardien).

Derzeit ist die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (immunmodulatorischen Therapie) mit **Interferonen** Standard, wird aber durch Fingolimod ergänzt bzw. ersetzt werden. Wie so oft werden bessere Therapieergebnisse durch seltene, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen „erkaufte“. Bei der Therapie mit Fingolimod, aber auch mit Natalizumab, werden die Patientinnen und Patienten engmaschig überwacht, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Deswegen werden bei der Therapie mit diesen Substanzen die Antikörper gegen das JC-Virus gemessen, um das Risiko abzuschätzen.

Die derzeitige Evidenzlage spricht für **Fingolimod als bessere, zweckmäßige Vergleichstherapie** in der Dauertherapie der schubförmigen-remittierenden MS (Verhinderung der Schübe und der Progression der Krankheit). Aber Daten zur Sicherheit in der Langzeittherapie fehlen noch.

### **Behandlung hochaktiver Formen**

Bei hochaktiven Verlaufsformen (weitere Schübe, mindestens neun T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion im MRT; signifikante Zunahme der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren MRT-Aufnahme) wird die Therapie eskaliert [2].

Gute Daten gibt es aus einer randomisierten kontrollierten Studie für Fingolimod (Gilenya®) [8], und aus Fallbeobachtungen für Natalizumab (Tysabri®), das aber nicht im Kindesalter zugelassen ist [9;10].

### **Ist eine Aufteilung der Patientenpopulation in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten angezeigt?**

Ja, die Vorbehandlung und vor allem das Ansprechen auf die bisherige Therapie sollte bei der Auswahl der weiteren Therapie berücksichtigt werden. Deshalb ist es erforderlich, dass die pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MS in spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen behandelt werden, die die Therapie und den Verlauf detailliert dokumentieren und die Transition in die Neurologie ermöglichen.

## Literatur:

[1] AWMF-S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose AWMF online, 2016, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-014.html>

[2] Stark, W., P. Huppke, and J. Gartner, Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. J Neurol, 2008; 255 Suppl 6:119-22.

[3] Novartis Pharma: Fachinformation "Extavia® 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: September 2019.

[4] Biogen: Fachinformation "Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen". Stand: September 2019.

## Kontakt Daten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 03.04.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag:

### **Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen (10-17 Jahre)**

Zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Gegenstand der Beratung ist ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen (10 - 17 Jahre) mit RRMS.

[5] Merck: Fachinformation "Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen". Stand: Januar 2020.

[6] Teva: Fachinformation "Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: März 2019.

[7] Novartis Pharma: Fachinformation "Gilenya® 0,25 mg/ -0,5 mg Hartkapseln". Stand: Dezember 2019.

[8] Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al, PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018; 379:1017-1027

[9] Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al, Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. Mult Scler. 2019: 72-80

[10] Biogen: Fachinformation "Tysabri® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2019.