

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD[®])

Merck Serono GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	19
Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung.....	25
Tabelle 1-11: Zusammenfassende Bewertung über das Ausmaß des Zusatznutzens aus dem indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod.....	28
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CNT3	Concentrative nucleoside transporter
CU	Combined Unique
d. h.	Das heißt
DMD	Disease-modifying Drug
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ENT1	Equilibrative nucleoside transporter
EQ	EuroQol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd+	Gadolinium-anreichernd
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
inkl.	Inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
Max.	Maximum
mg	Milligramm
Min.	Minimum
mm ³	Kubikmillimeter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
p	Probability
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RR	Relatives Risiko
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
s. c.	Subkutan
SE	Standard Error [Standardfehler]
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
STD	Standard Deviation [Standardabweichung]
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Serono GmbH
Anschrift:	Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Ulrike Osowski
Position:	Head of Health Economics & EbM
Adresse:	Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt
Telefon:	+49 (0) 6151 6285-623
Fax:	+49 (0) 6151 6285-9623
E-Mail:	Ulrike.Osowski@merckgroup.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Serono Europe Limited
Anschrift:	56 Marsh Wall London E14 9TP Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cladribin
Handelsname:	MAVENCLAD®
ATC-Code:	L04AA40

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Autoreaktive T- und B-Zellen sind wesentlicher Bestandteil der Entstehung der für die Multiple Sklerose (MS) typischen Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem. Cladribin, ein Prodrug, ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Die aktive Form 2-Cd-ATP akkumuliert verstärkt in Lymphozyten. In ruhenden Lymphozyten führt 2-CdAPT zu DNS-Einzelstrangbrüchen und dadurch zur Apoptose, in proliferierenden inhibiert es die für die Zellteilung essentielle Ribonukleotidreduktase und konkurriert mit Desoxyadenosin-Triphosphat um den Einbau in die DNS. Cladribin-Tabletten reduzieren selektiv sowohl ruhende als auch sich-teilende Lymphozyten und bewirken damit eine schnelle und vorübergehende Reduktion von CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie CD19+ B-Zellen mit anschließender Repopulation der Lymphozyten mit einem veränderten Muster, was sich in der nachhaltigen Wirksamkeit von Cladribin zeigt. Durch die Behandlung mit Cladribin-Tabletten wird demzufolge eine der zentralen Signalkaskaden der Erkrankung unterbrochen. Im Gegensatz zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien wird das Immunsystem nicht dauerhaft supprimiert, wodurch sich das Risiko höherer Infektionsanfälligkeit verringert.

Neben der Wirksamkeit bei Multipler Sklerose unterscheiden sich Cladribin-Tabletten durch ihren einzigartigen Applikationsmodus von anderen zugelassenen Arzneimitteln. Die Gesamttherapiedauer beträgt vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen, die jeweils aus einer - vier- bis fünftägigen Behandlungswoche zu Beginn des ersten und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats bestehen, – und einer zweijährigen Beobachtungsphase ohne weitere Einnahme von Cladribin-Tabletten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1) ^b .	22.08.2017	A, B, C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Post-hoc-Subgruppen-Analysen zur Wirksamkeit wurden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität durchgeführt, die mit oralem Cladribin in der empfohlenen kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg behandelt wurden. Darunter waren <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer T1-Gd+-Läsion bzw. 9 oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen DMDs, - Patienten mit 2 Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer DMD behandelt wurden oder nicht. Bzw.: Beziehungsweise; DMD: Disease-modifying Drug; Gd+: Gadolinium-anreichernd; inkl.: Inklusiv; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MS: Multiple Sklerose		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Fingolimod oder Alemtuzumab oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat)
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

MAVENCLAD[®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Zielpopulation der Indikation in drei Anwendungsgebiete A bis C (Tabelle 1-7) aufgeteilt. Jeder Subpopulation wurde eine entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zugeordnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch 2017-B-053 empfiehlt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende ZVT:

- a) Patienten mit hochaktiver RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Patienten mit hochaktiver RRMS 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) Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben:
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b

Merck Serono GmbH folgt mit der Wahl von Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b für das Anwendungsgebiet A, Fingolimod für das Anwendungsgebiet B und Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b für das Anwendungsgebiet C der Empfehlung des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Nutzenbewertung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) wurden die multizentrische, doppelblinde und randomisierte Phase III-Zulassungsstudie CLARITY und deren Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION herangezogen. Die Ergebnisse von CLARITY und CLARITY EXTENSION zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin-Tabletten in den zulassungskonformen Populationen werden nachfolgend zusammenfassend beschrieben.

Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ohne Vorbehandlung (Anwendungsgebiet A)

In der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CLARITY wurde bei der **jährlichen Schubrate** ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm mit Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (n = 94) im Vergleich zu Placebo (n = 93) [jährliche Schubrate (95 %-KI): 0,12 (0,07; 0,17) vs. 0,45 (0,35; 0,56)] beobachtet. Cladribin-Tabletten reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant um 74 %. [RR (95 %-KI): 0,26 (0,16; 0,43) p-Wert < 0,0001]. In CLARITY EXTENSION mit n = 22 Patienten wurde eine anhaltende niedrige Anzahl bestätigter Schübe [MW (± STD) 0,41 (0,73)] und eine niedrige jährliche Schubrate [0,20 (95 %-KI): (0,07; 0,34)] beobachtet.

Für den Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab sich in CLARITY ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,47 (0,31; 0,73); p-Wert = 0,0007]. Nach 96 Wochen war bei 22,3 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 47,3 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Dies ging mit einer statistisch signifikant längeren Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo einher (263 vs. 82 Tage) [HR (95 %-KI): 0,36 (0,21; 0,62); p-Wert = 0,0002]. In CLARITY EXTENSION hatten 27,3 % der Patienten einen bestätigten Schub.

In CLARITY lag der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** im Cladribin-Tabletten-Arm mit 0,0 % statistisch signifikant unter dem Anteil im Placebo-Arm mit 8,6 % [RR (95 %-KI): 0,06 (0,00; 0,99); p-Wert = 0,0495]. In CLARITY EXTENSION benötigten 4,5 % der Teilnehmer eine Rescue-Therapie.

Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in CLARITY unter Cladribin-Tabletten (0,07) statistisch signifikant geringer als unter Placebo (0,17) [RR (95 %-KI): 0,37 (0,18; 0,74); p-Wert = 0,0051]. In CLARITY EXTENSION blieb die schubbedingte Hospitalisierungsrate unverändert bei 0,07.

Der Anteil Teilnehmer, die eine **Behinderungsprogression** erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt: 10,6 vs. 28,0 % bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt: 4,3 vs. 16,1 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten statistisch signifikant um 62 % (über 3 Monate bestätigt) bzw. 74 % (über 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0047 bzw. 0,0142) [RR (95 %-KI): 0,38 (0,19; 0,74) bzw. 0,26 (0,09; 0,77)]. Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil): nicht erreicht. vs. 497 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil): nicht erreicht vs. 245 Tage). In CLARITY EXTENSION trat bei zwei Patienten eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 582 Tage (10. Perzentil).

In CLARITY verbesserte sich der Gesundheitszustand unter Cladribin-Tabletten nach Einschätzung der Teilnehmer mittels **EQ-5D-3L VAS** statistisch signifikant stärker als unter Placebo [MWD (95 %-KI): 7,57 (0,21; 14,94); p-Wert = 0,0441]. In CLARITY EXTENSION blieb die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 nahezu gleich (69,16 vs. 67,84 Punkte).

Die Wahrscheinlichkeit im **EQ-5D-3L Utility Index Score** eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, war in beiden Armen vergleichbar ([RR (95 %-KI): 1,04 (0,64; 1,69); p-Wert = 0,8654] bzw. [RR (95 %-KI): 0,96 (0,62; 1,50); p-Wert = 0,8567]). Auch die Veränderung des EQ-5D-3L Utility Index Score im Vergleich zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [MWD (95 %-KI): -0,00 (-0,06; 0,06); p-Wert = 0,9142]. In CLARITY EXTENSION wurde bei jeweils zwölf der 19 analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei elf der 19 Teilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten. In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines **unerwünschten Ereignisses** bzw. eines **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses** kein statistisch signifikanter Unterschied [RR (95 %-KI): 1,06 (0,90; 1,26); p-Wert = 0,4769 bzw. 1,73 (0,52; 5,72); p-Wert = 0,3678]. Bei 76,6 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 72,0 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (7,4 vs. 3,2 %) war in beiden Studienarmen vergleichbar [RR (95 %-KI): 2,31 (0,62; 8,66); p-Wert = 0,2148].

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Es zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den vorübergehende Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied (Cladribin-Tabletten 21,3 vs. Placebo 2,2 % [RR (95 %-KI): 9,89 (2,38; 41,14)]; p-Wert = 0,0016). Es traten in beiden Armen keine Lymphopenien Grad 4 auf.

Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit Vorbehandlung (Anwendungsgebiet B)

Ergebnisse aus dem direkten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo

In CLARITY zeigte sich bei der **jährlichen Schubrate** ein statistisch signifikanter Vorteil für den Interventionsarm [Jährliche Schubrate (95 %-KI): 0,25 (0,14; 0,36) vs. 0,45 (0,31; 0,59)]. Cladribin-Tabletten (n = 46) reduzierten das Risiko eines bestätigten Schubs statistisch signifikant gegenüber Placebo (n = 56) um 45 % [RR (95 %-KI): 0,55 (0,31; 0,95); p-Wert = 0,0314]. In CLARITY EXTENSION mit n = 9 Patienten wurden keine weiteren bestätigten Schübe beobachtet.

Der Endpunkt **Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub** ergab in CLARITY ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten [RR (95 %-KI): 0,54 (0,30; 0,97); p-Wert = 0,0388]. Nach 96 Wochen war bei 23,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und bei 44,6 % unter Placebo ein bestätigter Schub aufgetreten. Dies ging mit einer statistisch signifikant längeren Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Cladribin-Tabletten im Vergleich zu Placebo einher (143 vs. 57 Tage) [HR (95 %-KI): 0,50 (0,24; 1,01); p-Wert = 0,0543]. In CLARITY EXTENSION wurde bei keinem der Teilnehmer ein bestätigter Schub beobachtet.

Der **Anteil Teilnehmer mit Rescue-Therapie** lag in CLARITY unter Cladribin-Tabletten mit 0,0 % numerisch deutlich unter dem Anteil unter Placebo mit 7,1 %. [RR (95 %-KI): 0,13 (0,01; 2,44); p-Wert = 0,1750]. In CLARITY EXTENSION benötigte kein Teilnehmer eine Rescue-Therapie.

Die **schubbedingte Hospitalisierungsrate** war in CLARITY unter Cladribin-Tabletten (0,09) geringer als unter Placebo (0,15) [RR (95 %-KI): 0,69 (0,27; 1,74); p-Wert = 0,4345]. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. In CLARITY EXTENSION war keine schubbedingte Hospitalisierung erforderlich.

In CLARITY wurde bezüglich der **Behinderungsprogression** ein numerischer Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten beobachtet. Der Anteil Teilnehmer, die eine Behinderungsprogression erlitten, war unter Cladribin-Tabletten deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt: 10,9 vs. 26,8 % bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt: 8,7 vs. 23,2 %). Die Wahrscheinlichkeit eine Behinderungsprogression zu erfahren, wurde durch Cladribin-Tabletten um 59 bzw. 63 % (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt) reduziert (p-Wert = 0,0584 bzw. 0,0670) [RR (95 %-KI): 0,41 (0,16; 1,03) bzw. 0,37 (0,13; 1,07)].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In CLARITY EXTENSION hatten 88,9 % der Teilnehmer in Jahr 3 und 4 keine EDSS-Erhöhung (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt). Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war im Cladribin-Tabletten-Arm im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert (Behinderungsprogression über 3 Monate bestätigt (20. Perzentil): nicht erreicht. vs. 496 Tage bzw. Behinderungsprogression über 6 Monate bestätigt (10. Perzentil): nicht erreicht vs. 232 Tage). In CLARITY EXTENSION trat, ohne Einnahme von Cladribin-Tabletten, bei einem Patienten eine Behinderungsprogression (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt) auf, die Zeit bis zur Behinderungsprogression betrug 414 Tage (10. Perzentil).

In CLARITY unterschied sich die Einschätzung des **Gesundheitszustandes** durch die Teilnehmer unter Cladribin-Tabletten mittels EQ-5D-3L VAS nicht statistisch signifikant von der Einschätzung der Teilnehmer unter Placebo [MWD (95 %-KI): 0,16 (-10,85; 11,17); p-Wert = 0,9762]. In CLARITY EXTENSION veränderte sich die Einschätzung des Gesundheitszustandes von Studienbeginn bis Woche 96 um im Mittel 0,97 (65,63 vs. 59,75 Punkte).

Die Wahrscheinlichkeit im **EQ-5D-3L Utility Index Score** eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 0,05 Punkte zu erreichen, war in beiden Armen vergleichbar (Verbesserung [RR (95 %-KI): 0,74 (0,41; 1,34); p-Wert = 0,3263]; Verschlechterung [RR (95 %-KI): 1,13 (0,60; 2,12); p-Wert = 0,7149]. Auch die Veränderung des EQ-5D-3L Utility Index Scores im Vergleich zur Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [MWD (95 %-KI): -0,03 (-0,13; 0,07); p-Wert = 0,5895]. In CLARITY EXTENSION wurde bei drei der acht analysierten Teilnehmer eine klinisch relevante Verbesserung und bei fünf Studienteilnehmern eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten. In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied [RR (95 %-KI): 0,95 (0,78; 1,16); p-Wert = 0,6269 bzw. 2,03 (0,51; 8,04); p-Wert = 0,3140]. Bei 78,3 % der mit Cladribin-Tabletten behandelten Teilnehmer bzw. bei 82,1 % der Patienten unter Placebo trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wiesen 10,9 % der Patienten im Cladribin-Tabletten-Arm sowie bei 5,4 % im Placebo-Arm auf. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (8,7 vs. 21,4 %) war in beiden Studienarmen vergleichbar [RR (95 %-KI): 0,41 (0,14; 1,17); p-Wert = 0,0961]. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Es zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den vorübergehenden Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied (Cladribin-Tabletten 23,9 vs. Placebo 3,6 % [RR (95 %-KI): 6,70 (1,56; 28,70)]). Es traten in beiden Armen keine Lymphopenien Grad 4 auf.

Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und der ZVT Fingolimod

Jährliche Schubrate

Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie

Zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod wurde aus der gepoolten Analyse der FREEDOMS- und FREEDOMS II-Studien eine Rate Ratio für das Auftreten von Schüben von 1,065 (95%-KI: 0,505; 2,246) ermittelt, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Die Sensitivitätsanalyse mit den Ergebnissen der Einzelstudie FREEDOMS bestätigte diese Schlussfolgerung mit einer Rate Ratio von 1,154 (95%-KI: 0,500; 2,664).

Vorbehandlung mit Interferon beta

Für Patienten, die mit Interferon beta vorbehandelt waren, wurde für das Auftreten von Schüben eine Rate Ratio von 1,916 (95%-KI: 0,702; 5,226) zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod ermittelt. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen.

Behinderungsprogression

Über 3 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie)

Eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) ereignete sich mit einem Hazard Ratio zugunsten von Cladribin-Tabletten unabhängig von der Wahl der Adjustierungsparameter für das Cox-Proportional-Hazards-Modell: 0,463 (95%-KI: 0,107; 1,997) mit Adjustierung nach Behandlung und Region und 0,296 (95%-KI: 0,063; 1,394) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod war statistisch nicht signifikant. Für das Odds Ratio von 0,449 (95%-KI: 0,097; 2,079) lag ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Cladribin-Tabletten vor. Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression belief sich auf 0,477 (95%-KI: 0,124; 1,829) und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Risikoreduktion unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod ergab -5,9% (95%-KI: -24,0; 12,1).

Über 3 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit Interferon beta)

Das Hazard Ratio für eine Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt) nach Vorbehandlung mit Interferon beta belief sich auf 0,456 (95%-KI: 0,074; 2,811) mit Adjustierung nach Behandlung und Region und 0,382 (95%-KI: 0,060; 2,429) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten, jeweils zugunsten von Cladribin-Tabletten. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod war statistisch nicht signifikant. Für das Odds Ratio von 0,480 (95%-KI: 0,072; 3,191) lag ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Cladribin-Tabletten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression wurde mit 0,487 (95%-KI: 0,090; 2,644) beziffert und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod bestand eine Risikoreduktion von -2,3% (95%-KI: -22,4; 17,7).

Über 6 Monate bestätigt (Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie)

Eine Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt) ereignete sich mit einem Hazard Ratio von 0,364 (95%-KI: 0,071 und 1,858) mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und 0,255 (95%-KI: 0,050; 1,296) mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten, jeweils zugunsten von Cladribin-Tabletten. Der Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod war statistisch nicht signifikant. Für das Odds Ratio von 0,320 (95% KI: 0,062; 1,665) lag ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Cladribin-Tabletten vor. Das relative Risiko für eine Behinderungsprogression belief sich auf 0,335 (95%-KI: 0,077; 1,629) und deutete ebenfalls auf einen numerischen Vorteil zugunsten von Cladribin-Tabletten hin. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Risikoreduktion unter Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod ergab -9,0% (95%-KI: -22,4; 4,3).

Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen*Vorbehandlung mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie*

Der Vergleich der Rate Ratios für neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod ergab 0,952 (95%-KI: 0,667; 1,357). Der Unterschied zwischen den Interventionen war nicht statistisch signifikant.

Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (Anwendungsgebiet C)

Es wurde keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert. Aus diesem Grund wird kein medizinischer Zusatznutzen für Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben beansprucht.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Ja
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Ja
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ohne Vorbehandlung (Anwendungsgebiet A)

Die Ergebnisse der dargestellten Vergleiche zeigen für Cladribin-Tabletten einen ausgeprägten medizinischen Nutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (Jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Rescue-Therapie, schubbedingte Hospitalisierungsrate, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, Symptomatik anhand der EQ-5D-3L VAS). Dabei beträgt die Gesamttherapiedauer vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen – mit zwei vier- bis fünftägigen Behandlungswochen zu Beginn des ersten und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats – und einer zweijährigen Beobachtungsphase. Insbesondere die ausgeprägte Reduktion der Schubrate [Cladribin-Tabletten: 0,12 vs. Placebo: 0,45], einhergehend mit einer Verlängerung der schubfreien Zeit (263 vs. 82 Tage), bildet den medizinisch- und patientenrelevanten Nutzen von Cladribin-Tabletten ab. Die Entwicklung einer irreversiblen neurologischen Behinderung, insbesondere wenn diese motorische und kognitive Funktionen betreffen, kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf den Gesundheitszustand der Patienten insgesamt haben. Eine signifikante Reduktion der Schubrate und der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression um 62 bzw. 74 % (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt), so wie in CLARITY mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als patientenrelevanter Nutzen angesehen werden, insbesondere wenn diese Wirkung in der therapiefreien Beobachtungszeit erhalten bleibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt führt die Therapie mit Cladribin-Tabletten zu einer deutlichen Minderung der Läsionslast im MRT. Dies belegt die Wirkung von Cladribin-Tabletten auf die zugrundeliegenden pathologischen Entzündungen im ZNS. Die Reduktion der Krankheitsaktivität ist Voraussetzung für eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer und kann gleichzeitig mit einer besseren Prognose einhergehen.

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten im Vergleich zu Placebo und somit einen ausgeprägten Nutzen von Cladribin-Tabletten im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer. Dies wird gestützt durch die Ergebnisse des EQ-5D-3L Utility Index Scores.

Die Reduktion der Schubrate geht bei den betroffenen Patienten mit einem Erhalt oder einer Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität einher, da jeder Schub, auch leichte Schübe, zu einer signifikanten Verschlechterung der Fatigue und des allgemeinen Gesundheitszustandes führt. Die Reduktion der Hospitalisierungsrate ist für den Patienten relevant und wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

In der Gesamtschau ergibt sich zudem ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten. In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines **unerwünschten Ereignisses** bzw. eines **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses** kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis war in beiden Studienarmen vergleichbar. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Infektionen, maligne Erkrankungen sowie Lymphopenien ausgewertet. Es traten in beiden Armen keine Lymphopenien Grad 4 auf.

Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,12 (0,07; 0,17)	0,45 (0,35; 0,56)	0,20 (0,07; 0,34)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,26 (0,16; 0,43); < 0,0001		n. b.	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	22,3 %	47,3 %	27,3 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,47 (0,31; 0,73); 0,0007		n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil) HR (95 %-KI); p-Wert	263 Tage 0,36 (0,21; 0,62); 0,0002	82 Tage	191 Tage n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie RR (95 %-KI); p-Wert	0,0 % 0,06 (0,00; 0,99); 0,0495	8,6 %	4,5 % n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI) RR (95 %-KI); p-Wert	0,07 (0,03; 0,11) 0,37 (0,18; 0,74); 0,0051	0,17 (0,11; 0,24)	0,07 (-0,01; 0,15) n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression RR (95 %-KI); p-Wert	10,6 % 0,38 (0,19; 0,74); 0,0047	28,0 %	13,6 % n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil) HR (95 %-KI); p-Wert	n. e. 0,34 (0,16; 0,74); 0,0065	497 Tage	n. e. n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression RR (95 %-KI); p-Wert	4,3 % 0,26 (0,09; 0,77); 0,0142	16,1 %	9,1 % n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil) HR (95 %-KI); p-Wert	n. e. 0,26; (0,09; 0,80); 0,0181	245	582 n. b.	Ausgeprägter Nutzen
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen RR (95 %-KI); p-Wert	16,0 % 2,17 (1,66; 2,85); < 0,0001	61,3 %	13,6 n. b.	Ausgeprägter Nutzen
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD) Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	0,13 (0,40) -1,09 (-1,52; -0,67); < 0,0001	1,21 (2,18)	0,32 (1,04) n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,14 (0,32)	0,71 (1,19)	0,96 (3,28)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,58 (-0,82; -0,35); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,39 (0,72)	1,87 (2,47)	0,78 (1,67)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,38 (-1,88; -0,88); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,43 (0,79)	2,27 (2,99)	2,41 (7,60)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,85 (-2,46; -1,23); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-1,06 (0,17)	-1,29 (0,18)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,23 (-0,17; 0,63); 0,2557			
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	3,19 (4,02)	-4,38 (4,53)	-0,19 (3,92)	Ausgeprägter Nutzen
MWD (95 %-KI); p-Wert	7,57 (0,21; 14,94); 0,0441		n. b.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (EQ-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	46,0 %	44,1 %	63,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,04 (0,64; 1,69); 0,8654		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	48,0 %	50,0 %	57,9 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,96 (0,62; 1,50); 0,8567		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,00 (0,03)	0,00 (0,04)	-0,07 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,00 (-0,06; 0,06); 0,9142		n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 94)	Placebo (n = 93)	Cladribin- Tabletten (n = 22)	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	76,6 %	72,0 %	86,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,06 (0,90; 1,26); 0,4769		n. b.	
Jegliche schwere UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	7,4 %	3,2 %	36,4 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,31 (0,62; 8,66); 0,2148		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	7,4 %	4,3 %	18,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,73 (0,52; 5,72); 0,3678		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	13,6 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	2,1 %	0,0 %	4,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	4,95 (0,24; 101,68); 0,2999		n. b.	
CU: Combined Unique; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ: EuroQol; Gd+: Gadolinium-anreichernd; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus				

Schlussfolgerungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

In der relevanten Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung lässt sich anhand der bestverfügbaren Evidenz kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b nachweisen. Es gibt keine Hinweise auf einen Unterschied in den Sicherheitsparametern der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b.

Dennoch trägt die Behandlung mit Cladribin-Tabletten in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation bei. Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) steht erstmals ein orales hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vortherapie zur Verfügung. Die Einnahme von Cladribin-Tabletten erfolgt oral, die Behandlung mit der ZVT erfordert hingegen eine invasive Therapie in Form von subkutanen oder intramuskulären Injektionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Injektionen können schmerzhaft sein oder mit verschiedenen anderen Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden sein und schlimmstenfalls zu Nekrosen führen. Aufgrund der oralen Gabe können derartige Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Cladribin-Tabletten nicht auftreten.

Des Weiteren ist die Behandlungsdauer mit Cladribin-Tabletten erheblich kürzer als mit Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b: die Einnahme der Cladribin-Tabletten erfolgt an maximal 20 Tagen in den ersten zwei Jahren. Trotz dieser kurzen Behandlungsdauer kann der Mechanismus der Cladribin-Tabletten zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen: die Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression hielt in den Jahren 3 und 4 ohne weitere Tabletteneinnahme an. Unter Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b ist dagegen eine dauerhafte Behandlung ohne Unterbrechung erforderlich, da unter diesen Therapeutika eine kontinuierliche Beeinflussung des Immunsystems erforderlich ist, um eine wirksame Reduktion der Krankheitsaktivität zu erhalten. Unter Cladribin-Tabletten kommt es nur zu einer vorübergehenden Reduktion der Lymphozyten, andere Zellen des angeborenen Immunsystems werden kaum beeinträchtigt. Das kann sich in einem geringeren Infektionsrisiko zeigen.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b eine erhebliche Vereinfachung der Therapie und eine Entlastung für den Patienten durch das lange therapiefreie Intervall dar. Das deutlich unkompliziertere Anwendungsregime ist aller Voraussicht nach mit einer besseren Therapieadhärenz unter Cladribin-Tabletten gekoppelt. Dadurch ist auch mit einem besseren Behandlungserfolg unter Cladribin-Tabletten zu rechnen als unter Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Ein Vergleich von Cladribin-Tabletten mit der ZVT Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b konnte nicht durchgeführt werden, da weder direkt vergleichende RCT noch RCT, die für einen indirekten Vergleich geeignet wären, zur Verfügung stehen. Allein basierend auf den Wirksamkeitsendpunkten ergibt sich für Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder einen Unterschied in den Sicherheitsparametern gegenüber der ZVT.

Cladribin-Tabletten adressieren jedoch den bestehenden therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation. Dieser Vorteil lässt sich mit der verfügbaren Evidenz nicht quantifizieren. Daher liegt für Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung ein **nicht quantifizierbarer** medizinischer Zusatznutzen gegenüber der ZVT vor.

Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit Vorbehandlung (Anwendungsgebiet B)

Schlussfolgerungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse zeigen für Cladribin-Tabletten einen ausgeprägten medizinischen Nutzen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte (Jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Behinderungsprogression, MRT-Parameter). Dabei beträgt die Gesamttherapiedauer vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen – mit zwei vier- bis fünftägigen Behandlungswochen zu Beginn des ersten und zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats – und einer zweijährigen Beobachtungsphase

Insbesondere die ausgeprägte Reduktion der Schubrate [Cladribin-Tabletten: 0,25 vs. Placebo: 0,45], einhergehend mit einer Verlängerung der schubfreien Zeit (143 vs. 57 Tage), bildet den medizinisch- und patientenrelevanten Nutzen von Cladribin-Tabletten ab. Die Entwicklung einer irreversiblen neurologischen Behinderung, insbesondere wenn diese motorische und kognitive Funktionen betreffen, kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Lebensqualität und auf den Gesundheitszustand der Patienten insgesamt haben. Eine signifikante Reduzierung der Schubrate und der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression um 59 bzw. 63 % (über 3 bzw. 6 Monate bestätigt), so wie in CLARITY mit Cladribin-Tabletten gezeigt, muss daher als ein patientenrelevanter ausgeprägter Nutzen angesehen werden, insbesondere wenn diese Wirkung in der therapiefreien Beobachtungszeit erhalten bleibt.

Insgesamt führt die Therapie mit Cladribin-Tabletten zu einer deutlichen Minderung der Läsionslast im MRT. Dies belegt die Wirkung von Cladribin-Tabletten auf die zugrundeliegenden pathologischen Entzündungen im ZNS. Die Reduktion der Krankheitsaktivität ist Voraussetzung der Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer und kann gleichzeitig mit einer besseren Prognose einhergehen.

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D-3L zeigen im Hinblick auf die Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cladribin-Tabletten und Placebo.

Die Reduktion der Schubrate geht mit einem Erhalt oder einer Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität bei den betroffenen Patienten einher, da jeder Schub, auch leichte Schübe, zu einer signifikanten Verschlechterung der Fatigue und des allgemeinen Gesundheitszustandes führt. Die Reduktion der Hospitalisierungsrate ist für den Patienten relevant und wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

In der Gesamtschau ergibt sich ein positives Sicherheitsprofil von Cladribin-Tabletten. In der CLARITY-Studie zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses bzw. eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis war in beiden Studienarmen vergleichbar. Es zeigte sich zwischen den Studiengruppen lediglich bei den vorübergehenden Lymphopenien ein statistisch signifikanter Unterschied. Es traten in beiden Armen keine Lymphopenien Grad 4 auf.

Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene bei Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Morbidität				
Jährliche Schubrate				
Jährliche Schubrate (95 %-KI)	0,25 (0,14; 0,36)	0,45 (0,31; 0,59)	0,00 (0,00; 0,00)	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,55 (0,31; 0,95); 0,0314		n. b.	
Anzahl Teilnehmer mit bestätigtem Schub				
Anteil Teilnehmer mit bestätigtem Schub	23,9 %	44,6 %	0,0 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,54 (0,30; 0,97); 0,0388		n. b.	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (10. Perzentil)	143 Tage	57 Tage	n. e.	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,50 (0,24; 1,01); 0,0543		n. b.	
Rescue-Therapie				
Anteil Teilnehmer mit Rescue- Therapie	0,0 %	7,1 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,13 (0,01; 2,44); 0,1750		n. b.	
Schubbedingte Hospitalisierungsrate				
Hospitalisierungsrate (95 %-KI)	0,09 (0,02; 0,16)	0,15 (0,07; 0,24)	0,00 (0,00; 0,00)	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,69 (0,27; 1,74); 0,4345		n. b.	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	10,9 %	26,8 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,16; 1,03); 0,0584		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (20. Perzentil)	n. e.	496	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,25 (0,07; 0,89); 0,0318		n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt)				
Anteil Teilnehmer mit Behinderungsprogression	8,7 %	23,2 %	11,1 %	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	0,37 (0,13; 1,07); 0,0670		n. b.	
Zeit bis zur Behinderungsprogression (10. Perzentil)	n. e.	232	414	Ausgeprägter Nutzen
HR (95 %-KI); p-Wert	0,20 (0,04; 0,90); 0,0363		n. b.	
MRT-Parameter: Gd+T1-Läsionen				
Anzahl Teilnehmer mit neuen Gd+T1-Läsionen	10,9 %	62,5 %	0,0	Ausgeprägter Nutzen
RR (95 %-KI); p-Wert	2,38 (1,67; 3,38); < 0,0001		n. b.	
Anzahl neuer Gd+T1-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,08 (0,26)	1,22 (1,81)	0,00 (0,00)	
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,22 (-1,74; -0,70); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hypointense T1-Läsionen				
Anzahl neuer hypointenser T1- Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,07 (0,35)	0,58 (0,88)	0,31 (0,69)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-0,49 (-0,76; -0,21); 0,0007		n. b.	
MRT-Parameter: Aktive T2-Läsionen				
Anzahl aktiver T2-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,40 (0,81)	1,57 (2,17)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,23 (-1,89; -0,57); 0,0004		n. b.	
MRT-Parameter: CU-Läsionen				
Anzahl CU-Läsionen bis zur Woche 96, MW (± STD)	0,45 (0,84)	1,98 (2,54)	1,09 (1,84)	Ausgeprägter Nutzen
Differenz Cladribin-Tabletten vs. Placebo (95 %-KI); p-Wert	-1,67 (-2,42; -0,92); < 0,0001		n. b.	
MRT-Parameter: Hirnatrophie				
Veränderung des Hirnvolumens zur Baseline, LS Mean (SE)	-0,87 (0,28)	- 1,16 (0,25)	Nicht erhoben	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,29 (-0,28; 0,86); 0,3120			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
Symptomatik (EQ-5D-3L VAS)				
Veränderung der VAS zur Baseline, LS Mean (SE)	1,40 (4,69)	1,23 (4,49)	0,97 (4,39)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	0,16 (-10,85; 11,17); 0,9762		n. b.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Utility Index Score (EQ-5D-3L)				
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verbesserung im Index Score	42,9 %	57,7 %	37,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,74 (0,41; 1,34); 0,3263		n. b.	
Anteil Teilnehmer mit klinisch relevanter Verschlechterung im Index Score	47,6 %	42,3 %	62,5 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,13 (0,60; 2,12); 0,7149		n. b.	
Veränderung des Index Scores zur Baseline, LS Mean (SE)	0,01 (0,04)	0,04 (0,04)	-0,01 (0,04)	Kein Unterschied
MWD (95 %-KI); p-Wert	-0,03 (-0,13; 0,07); 0,5895		n. b.	
Sicherheit				
Jegliche UE				
Anteil Teilnehmer mit UE	78,3 %	82,1 %	77,8 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,95 (0,78; 1,16); 0,6269		n. b.	
Jegliche schweres UE				
Anteil Teilnehmer mit schwerem UE	8,7 %	21,4 %	33,3 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,41 (0,14; 1,17); 0,0961		n. b.	
Jegliche SUE				
Anteil Teilnehmer mit SUE	10,9 %	5,4 %	22,2 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	2,03 (0,51; 8,04); 0,3140		n. b.	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	6,5 %	3,6 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	1,83 (0,32; 10,47); 0,4991		n. b.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Studie	Ergebnisse			Ausmaß des medizinischen Nutzens
	CLARITY		CLARITY EXT	
	Cladribin- Tabletten (n = 46)	Placebo (n = 56)	Cladribin- Tabletten (n = 9)	
UE, die zum Tod führten				
Anteil Teilnehmer mit UE	0,0 %	1,8 %	0,0 %	Kein Unterschied
RR (95 %-KI); p-Wert	0,40 (0,02; 9,69); 0,5764		n. b.	
CU: Combined Unique; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ: EuroQol; Gd+: Gadolinium-anreichernd; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus				

Schlussfolgerungen aus dem adjustierten indirekten Vergleich

Insgesamt konnte auf Basis der verfügbaren Evidenz in den dargelegten Endpunkten weder ein medizinischer Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden von Cladribin-Tabletten gegenüber der ZVT Fingolimod nachgewiesen werden.

Tabelle 1-11: Zusammenfassende Bewertung über das Ausmaß des Zusatznutzens aus dem indirekten Vergleich zwischen Cladribin-Tabletten und Fingolimod

Endpunkt	Effektschätzer (95% KI) Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod	Zusatznutzen Cladribin-Tabletten vs. Fingolimod
Mit jeglicher krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelte Patienten		
Morbidität		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,065 (0,505; 2,246) ^a Rate Ratio: 1,154 (0,500; 2,664) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (Über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,463 (0,107; 1,997) ^c 0,296 (0,063; 1,394) ^d OR: 0,449 (0,097; 2,079) RR: 0,477 (0,124; 1,829) ARR: -5,9% (-24,0; 12,1)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 6 Monate bestätigt)	HR: 0,364 (0,071; 1,858) ^e 0,255 (0,050; 1,296) ^f OR: 0,320 (0,062; 1,665) RR: 0,335 (0,077; 1,629) ARR: -9,0% (-22,4; 4,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen	Rate Ratio: 0,952 (0,667; 1,357)	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Interferon beta vorbehandelte Patienten		
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 1,916 (0,702; 5,226)	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (über 3 Monate bestätigt)	HR: 0,456 (0,074; 2,811) ^c 0,382 (0,060; 2,429) ^d OR: 0,480 (0,072; 3,191) RR: 0,487 (0,090; 2,644) ARR: -2,3% (-22,4; 17,7)	Zusatznutzen nicht belegt
Mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten		
Keine auswertbaren Daten verfügbar.		
Weitere Kriterien		
Deckung des therapeutischen Bedarfs	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
<p>a: Hauptanalyse anhand der gepoolten Daten aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II für Fingolimod</p> <p>b: Sensitivitätsanalyse anhand der Daten aus der Studie FREEDOMS für Fingolimod</p> <p>c: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>d: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Herkunftsland für Fingolimod</p> <p>e: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach Behandlung und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie für Fingolimod</p> <p>f: Hazard Ratio aus dem indirekten Vergleich, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung nach EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Region für Cladribin-Tabletten und mit Adjustierung nach Behandlung, EDSS-Punktzahl zu Studienbeginn, Alter und Studie Fingolimod</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>		

Schlussfolgerungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

In der relevanten Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver RRMS lässt sich anhand der bestverfügbaren Evidenz kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und Fingolimod nachweisen. Es gibt jedoch auch keine Hinweise auf einen Unterschied in den Sicherheitsparametern der Therapie mit Cladribin-Tabletten gegenüber Fingolimod.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dennoch trägt die Behandlung mit Cladribin-Tabletten in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation bei. Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) steht ein orales hochwirksames Arzneimittel für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS zur Verfügung. Die Behandlungsdauer mit Cladribin-Tabletten ist erheblich kürzer als mit Fingolimod: die Einnahme der Cladribin-Tabletten erfolgt an maximal 20 Tagen in den ersten zwei Jahren. Trotz dieser kurzen Behandlungsdauer kann der Mechanismus der Cladribin-Tabletten zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen: die Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression hielt in den Jahren 3 und 4 ohne weitere Tabletteneinnahme an. Unter Fingolimod ist dagegen eine dauerhafte Behandlung ohne Unterbrechung erforderlich. Zudem besteht unter Cladribin-Tabletten im Gegensatz zu Fingolimod keine kontinuierliche Suppression des Immunsystems, welches sich gegenüber der ZVT in einem geringeren Infektionsrisiko manifestieren kann.

Die Behandlung mit Cladribin-Tabletten stellt gegenüber Fingolimod eine erhebliche Vereinfachung der Therapie und eine Entlastung für den Patienten durch das lange therapiefreie Intervall dar. Das deutlich unkompliziertere Anwendungsregime ist aller Voraussicht nach mit einer besseren Therapieadhärenz unter Cladribin-Tabletten gekoppelt. Dadurch ist auch mit einem besseren Behandlungserfolg unter Cladribin-Tabletten zu rechnen als unter Fingolimod.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Allein basierend auf den Wirksamkeitsendpunkten ergibt sich für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder einen Unterschied in den Sicherheitsparametern gegenüber Fingolimod.

Cladribin-Tabletten adressieren jedoch den bestehenden therapeutischen Bedarf in der Zielpopulation. Dieser Vorteil lässt sich mit der verfügbaren Evidenz nicht quantifizieren. Daher liegt für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS ein **nicht quantifizierbarer** medizinischer Zusatznutzen gegenüber der ZVT vor.

Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (Anwendungsgebiet C)

Es wurde keine relevante Studie mit Cladribin-Tabletten in der Monotherapie gemäß Zulassung in dem Anwendungsgebiet identifiziert. Aus diesem Grund wird kein medizinischer Zusatznutzen für Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

MAVENCLAD® ist gemäß Fachinformation angezeigt als krankheitsmodifizierende Therapie bei hochaktiver RMS.

Multiple Sklerose ist eine entzündliche Erkrankung die häufig zu nicht reversiblen Nervenschädigungen führt. Die RRMS ist die häufigste Verlaufsform. Patienten weisen ohne Behandlung nach ca. 15 Jahren eine deutliche Funktionseinschränkung (EDSS = 6) auf. Diese macht normale Aktivitäten unmöglich und schränkt die Mobilität stark ein. Unter Behandlung wurde für 10,7 % der Patienten nach 16,8 Jahren ein EDSS \geq 6 festgestellt. In Folge einer langjährigen RRMS kann sich die SPMS mit kontinuierlicher Zunahme der Beschwerden ggf. mit aufgesetzten Schüben entwickeln.

Pathologisch ist die Erkrankung durch multiple demyelinisierende Läsionen charakterisiert. Morphologie und Verteilung der Läsionen im ZNS bestimmen bei Erkrankungsbeginn maßgeblich über die Art der Symptome. Mit zunehmender Erkrankungsdauer resultieren die selten vollständig reversiblen ZNS-Schäden in einer zunehmenden Behinderung. Der Verlust von Beweglichkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit, Depressionen, Angstzustände und Schmerzen führen bei vielen Betroffenen zur frühzeitigen Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung. Die Lebensqualität kann damit sowohl auf psychischer als auch auf physischer Ebene in Folge der Grund- und Folgeerkrankungen stark beeinträchtigt sein.

Eine hohe Krankheitsaktivität, charakterisiert durch eine hohe Schubfrequenz und eine hohe Läsionslast im MRT, ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Sowohl therapienaïve Patienten als auch Patienten unter Therapie können eine hochaktive Erkrankung aufweisen.

Das Therapieziel besteht darin, die Krankheitsaktivität zu minimieren, um die beschwerdefreien Phasen zu verlängern und irreversible Funktionsverluste frühzeitig vorzubeugen bzw. diese zu minimieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine hohe Krankheitsaktivität geht mit einer hohen Schubfrequenz und dadurch mit einem erhöhten Risiko einer Behinderungsprogression einher. Die beschwerdefreien Phasen sind kürzer und Betroffene mit Symptomen häufiger mit einer Einschränkung der Lebensqualität länger und konfrontiert. Für diese Patienten besteht demzufolge ein besonderer Behandlungsbedarf. Die Krankheitsaktivität sollte frühzeitig nach Diagnose mit hochwirksamen Arzneimittel behandelt werden, um die neurologische Funktionalität, die damit verbundene Unabhängigkeit und Lebensqualität zu erhalten, sowie das Risiko einer Behinderungsprogression zu reduzieren.

Trotz verfügbarer Therapien besteht ein Bedarf an innovativen Arzneimitteln. Die Belastung durch eine Therapie sollte so gering wie möglich sein (geringe Nebenwirkungen, einfaches Einnahmeschema, anwenderfreundliche Applikationsart). Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten unterscheidet sich von den bisher zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet. Die Anwendung von Cladribin-Tabletten führt zur Unterbrechung der für die MS charakteristischen T- und B-Lymphozyten-vermittelten Signalkaskade, die die Entzündungsreaktion im ZNS hervorruft. Im Gegensatz zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien wird das Immunsystem während der Therapie mit Cladribin-Tabletten nicht dauerhaft supprimiert, wodurch das Risiko der Infektionsanfälligkeit verringert wird. Cladribin-Tabletten reduzieren die Schubrate, das Risiko einer Behinderungsprogression und die radiologische Läsionslast. Da es sich bei Cladribin-Tabletten um ein oral verabreichtes Arzneimittel handelt, treten keine injektionsbedingten Nebenwirkungen wie unter anderen MS-Therapien auf.

Mit MAVENCLAD® steht erstmals ein orales hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit hochaktiver RMS unabhängig von einer Vortherapie zur Verfügung. Das innovative Dosierungsschema mit acht bis zehn Tagen pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren - mit anhaltender Wirkung nach Beendigung der Therapie in den Jahren 3 und 4 verbessert die Adhärenz.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Laut deutschen MS-Register weisen 59,0 % der Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose einen schubförmigen Verlauf auf. Anhand verfügbarer Studien- und Registerdaten weisen 5,42 % - 7,57 % der MS-Patienten einen sekundär progredienten Verlauf mit aufgesetzten Schüben auf (20,15 % - 20,75 % SPMS, davon 26,92 % - 36,46 % mit aufgesetzten Schüben).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Multiple Sklerose zeichnet sich durch geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erkrankung aus. Frauen waren in einer Analyse der GKV-Daten doppelt so häufig von einer Multiplen Sklerose betroffen wie Männer. Bei 73,6 % der Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose handelte es sich um Frauen.

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	8.269 [Min.: 8.218; Max.: 8.320]
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	32.323 [Min.: 32.122; Max.: 32.523]
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	13.465 [Min.: 11.165; Max.: 15.766]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar	8.269 [Min.: 8.218; Max.: 8.320]
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Nicht quantifizierbar	32.323 [Min.: 32.122; Max.: 32.523]
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Kein Zusatznutzen	13.465 [Min.: 11.165; Max.: 15.766]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 261.991.072 4-Jahrestherapiekosten: 523.982.144
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 1.024.106.593 4-Jahrestherapiekosten: 2.048.213.186
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 432.810.262,36 4-Jahrestherapiekosten: 865.620.524,71

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß des MS-Registers der DMSG sind 73,6 % aller an RRMS erkrankten Personen weiblich. Aufgrund der ungleichen Geschlechterverteilung werden die Jahrestherapiekosten separat nach Geschlecht angegeben.

c: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Frauen in der deutschen Bevölkerung von 68,4 kg.

d: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Männern in der deutschen Bevölkerung von 84,3 kg.

DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahrestherapiekosten: 1.718.907.927,36
4-Jahrestherapiekosten: 3.437.815.855,71

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-dierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 261.991.072 4-Jahrestherapiekosten: 523.982.144
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 1.024.106.593 4-Jahrestherapiekosten: 2.048.213.186

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c,d}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-dierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28 4-Jahrestherapiekosten: Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	Jahrestherapiekosten: 432.810.262 4-Jahrestherapiekosten: 865.620.526

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß des MS-Registers der DMSG sind 73,6 % aller an RRMS erkrankten Personen weiblich. Aufgrund der ungleichen Geschlechterverteilung werden die Jahrestherapiekosten separat nach Geschlecht angegeben.

c: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Frauen in der deutschen Bevölkerung von 68,4 kg.

d: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Männern in der deutschen Bevölkerung von 84,3 kg.

DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahrestherapiekosten: 1.718.907.927,36
4-Jahrestherapiekosten: 3.437.815.855,71

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Interferon beta-1a i. m. (Avonex [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 19.683,66 4-Jahrestherapiekosten: 78.734,64	Jahrestherapiekosten: 162.764.185 4-Jahrestherapiekosten: 651.056.738
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Interferon beta-1a s. c. (Rebif [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 22.085,30 4-Jahrestherapiekosten: 88.341,20	Jahrestherapiekosten: 182.623.346 4-Jahrestherapiekosten: 730.493.383
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 21.697,10 4-Jahrestherapiekosten: 86.788,40	Jahrestherapiekosten: 179.413.320 4-Jahrestherapiekosten: 717.653.280
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Interferon beta-1b s. c. (Extavia [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 15.989,72 4-Jahrestherapiekosten: 63.958,90	Jahrestherapiekosten: 132.219.031 4-Jahrestherapiekosten: 528.876.126
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Interferon beta-1b s. c. (Betaferon [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 18.500,90 4-Jahrestherapiekosten: 74.003,62	Jahrestherapiekosten: 152.983.977 4-Jahrestherapiekosten: 611.935.906
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Copaxone [®] 20 mg)	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 17.425,55 4-Jahrestherapiekosten: 69.702,18	Jahrestherapiekosten: 144.091.841 4-Jahrestherapiekosten: 576.367.363

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Copaxone [®] 40 mg)	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 14.928,03 4-Jahrestherapiekosten: 59.712,12	Jahrestherapiekosten: 123.439.880 4-Jahrestherapiekosten: 493.759.520
A	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Clift [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS ohne Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 13.120,78 4-Jahrestherapiekosten: 52.483,11	Jahrestherapiekosten: 108.495.702 4-Jahrestherapiekosten: 433.982.809
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Fingolimod (Gilenya [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 22.176,35 4-Jahrestherapiekosten: 88.621,71	Jahrestherapiekosten: 716.806.211 4-Jahrestherapiekosten: 2.864.519.407
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Alemtuzumab (Lemtrada [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 1 Jahr: 51.077,42 2 Jahr: 30.712,97 4-Jahrestherapiekosten: 81.859,99	Jahrestherapiekosten: 1. Jahr: 1.650.975.447 2. Jahr: 992.735.329 4-Jahrestherapiekosten: 2.645.960.457
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Natalizumab (Tysabri [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 27.583,83 4-Jahrestherapiekosten: 110.300,58	Jahrestherapiekosten: 891.592.137 4-Jahrestherapiekosten: 3.565.245.647
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Interferon beta-1a i. m. (Avonex [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 19.683,66 4-Jahrestherapiekosten: 78.734,64	Jahrestherapiekosten: 636.234.942 4-Jahrestherapiekosten: 2.544.939.769
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Interferon beta-1a s. c. (Rebif [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapiekosten: 22.085,30 4-Jahrestherapiekosten: 88.341,20	Jahrestherapiekosten: 713.863.152 4-Jahrestherapiekosten: 2.855.452.608

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten-Gruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 21.697,10 4-Jahrestherapie-kosten: 86.788,40	Jahrestherapie-kosten: 701.315.363 4-Jahrestherapie-kosten: 2.805.261.453
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Interferon beta-1b s. c. (Extavia [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 15.989,72 4-Jahrestherapie-kosten: 63.958,90	Jahrestherapie-kosten: 516.835.863 4-Jahrestherapie-kosten: 2.067.343.453
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Interferon beta-1b s. c. (Betaferon [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 18.500,90 4-Jahrestherapie-kosten: 74.003,62	Jahrestherapie-kosten: 598.004.725 4-Jahrestherapie-kosten: 2.392.018.902
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Copaxone [®] 20 mg)	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 17.425,55 4-Jahrestherapie-kosten: 69.702,18	Jahrestherapie-kosten: 563.245.927 4-Jahrestherapie-kosten: 2.252.983.708
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Copaxone [®] 40 mg)	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 14.928,03 4-Jahrestherapie-kosten: 59.712,12	Jahrestherapie-kosten: 482.518.714 4-Jahrestherapie-kosten: 1.930.074.855
B	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Glatirameracetat s. c. (Cliff [®])	Patienten mit hochaktiver RRMS mit Vorbehandlung	Jahrestherapie-kosten: 13.120,78 4-Jahrestherapie-kosten: 52.483,11	Jahrestherapie-kosten: 424.102.864 4-Jahrestherapie-kosten: 1.696.411.457
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Interferon beta-1a s. c. (Rebif [®]) PZN 06575871	Patienten mit hochaktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapie-kosten: 22.085,30 4-Jahrestherapie-kosten: 88.341,20	Jahrestherapie-kosten: 297.378.826,37 4-Jahrestherapie-kosten: 1.189.515.305,49

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Interferon beta-1b s. c. (Extavia [®]) PZN 09013174	Patienten mit hochaktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: 15.989,72 4-Jahrestherapiekosten: 63.958,90	Jahrestherapiekosten: 215.301.829,24 4-Jahrestherapiekosten: 861.207.316,96
C	Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	Interferon beta-1b s. c. (Betaferon [®]) PZN 03888977	Patienten mit hochaktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben	Jahrestherapiekosten: 18.500,90 4-Jahrestherapiekosten: 74.003,62	Jahrestherapiekosten: 249.114.893,97 4-Jahrestherapiekosten: 996.459.575,90

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Der Beginn und die Überwachung der Therapie mit MAVENCLAD® dürfen nur durch einen in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Arzt erfolgen.

MAVENCLAD® ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

MAVENCLAD® ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile
- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus
- Aktiver chronischer Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)
- Immungeschwächten Patienten
- Aktiven malignen Erkrankungen
- Mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Die Lymphozytenzahl muss vor Beginn im Jahr 1 und 2 und zwei und sechs Monate nach Beginn in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. Bei Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm³ sind sie aktiv zu überwachen. Die Therapie darf nur bei normalen Lymphozytenzahlen eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm³ betragen.

Vor Therapiebeginn sind eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen und ein Screening auf latente Infektionen durchzuführen. Bei Patienten ohne bekannte Exposition gegenüber dem Varicella-Zoster-Virus ist besondere Vorsicht geboten. Bei Antikörper-negativen Patienten ist eine Impfung empfohlen. Bei einer Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³ ist eine Herpesprophylaxe zu erwägen. Patienten mit Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm³ sind auf Symptome von Infektionen zu überwachen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Vorliegen maligner Vorerkrankungen sollte eine Nutzen-Risiko-Beurteilung erfolgen. Die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchen sind zu beachten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten müssen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung der Partnerin treffen.

Bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen ist die Bestrahlung der zellulären Blutbestandteile empfohlen.

Bei Patienten, die mit immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Wirkstoffen vorbehandelt sind, sollten deren Wirkmechanismus/Wirkdauer vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD[®] berücksichtigt werden.

Erfolgt ein Wechsel zu MAVENCLAD[®] von einem Arzneimittel, das mit Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert ist, ist ein MRT bei Therapiebeginn empfohlen.

MAVENCLAD[®] sollte bei einer hereditären Fruktoseintoleranz nicht eingenommen werden.

Bei Überdosierung sind eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter, eine sorgfältige Beobachtung und die Einleitung unterstützender Maßnahmen empfohlen.

Die Gabe von MAVENCLAD[®] und Interferon beta führt zu einem erhöhten Risiko einer Lymphopenie. Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien wird nicht empfohlen.

Für Patienten die MAVENCLAD[®] und Arzneimittel erhalten, die das hämatologische Profil beeinflussen ist eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Die Behandlung mit MAVENCLAD[®] sollte erst vier bis sechs Wochen nach der Gabe eines Lebendimpfstoffs begonnen werden. Während und nach der Behandlung mit MAVENCLAD[®] sollten bis zur Normalisierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen Lebendimpfstoffe vermieden werden.

Die Gabe von MAVENCLAD[®] und starker ENT1-, CNT3- und BCRP-Transporterinhibitoren sollte während der 4- bis 5-tägigen Behandlung vermieden werden. Die Wirkungen von starken BCRP und P-gp-Transportinduktoren wurde nicht untersucht.