

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teriflunomid (AUBAGIO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 17 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 20 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 22 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 20 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 21 |

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AIDS | Erworbenes Immunschwächesyndrom |
| ALT | Alaninaminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MS | Multiple Sklerose |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RRMS | Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) |
| SGPT | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

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 1-2) 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: | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Potsdamer Straße 8 10785 Berlin |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | sanofi-aventis groupe |
| Anschrift: | 54, rue La Boétie 75008 Paris Frankreich |

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| Wirkstoff: | Teriflunomid |
| Handelsname: | AUBAGIO® |
| ATC-Code: | L04AA31 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer | 31163 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 03118096 (14 mg, 28 Filmtabletten) 03118162 (14 mg, 84 Filmtabletten) |
| ICD-10-GM-Code | G35-G37: Demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems G35.- Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata] Inkl.: Multiple Sklerose: disseminiert Multiple Sklerose: generalisiert Multiple Sklerose: Hirnstamm Multiple Sklerose: Rückenmark Multiple Sklerose: o.n.A. 1. G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf 2. G35.10 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression 3. G35.11 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression 4. G35.9 Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet |
| Alpha-ID | 1. I0 nicht vorhanden 2. 1 I98549 G35.10 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf 3. I0 nicht vorhanden 4. 1 I129259 G35.9 Pädiatrische Multiple Sklerose |

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| 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. Wortlaut in Abschnitt 5.1: „[...] EFC11759/TERIKIDS [...]. Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn eine schubförmig-remittierende MS [...] auf.“ | 18.06.2021 | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| <p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.</p> <p>Wortlaut in Abschnitt 5.1:</p> <p>„Die Wirksamkeit von AUBAGIO wurde in zwei placebokontrollierten Studien nachgewiesen, die TEMSO- und die TOWER-Studie, die einmal tägliche Gaben von Teriflunomid 7 mg und 14 mg bei erwachsenen Patienten mit RMS untersuchten.“</p> <p>„[...] TEMSO [...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (91,5 %)“</p> <p>„[...] TOWER [...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (97,5 %)“</p> | 26.08.2013 |

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Fragestellung a) | Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus |
| | Fragestellung b) | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) |
| Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose | | |

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

Am 27. Mai 2020 fand unter der Vorgangsnummer 2020-B061 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen-V) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Dabei wurde die in Tabelle 1-6 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Festlegung des G-BA wird im Dossier umgesetzt.

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)

Die pivotale Zulassungsstudie TERIKIDS (NCT02201108)

Bei der für Teriflunomid zulassungsbegründenden Studie TERIKIDS handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, multizentrische, parallele, placebokontrollierte Phase III-Studie. Auf die maximal 96 Wochen andauernde doppelblinde Phase folgt eine bis zu 192 Wochen lange (mindestens aber 96 Wochen lange) offene Beobachtungsstudie (open label extension). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Teriflunomid- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Der Wechsel in den Teriflunomid-Arm der open label extension-Phase der Studie TERIKIDS konnte jederzeit nach Auftreten eines erneuten Schubs oder hoher Krankheitsaktivität (MRT [Magnetresonanztomographie]-Aktivität) erfolgen (Rescue-Therapie), spätestens aber nach 96 Wochen. Die Patienten erhielten einmal täglich eine Tablette Placebo bzw. Teriflunomid mit einer Wirkstärke von 7 mg bei ≤ 40 kg Körpergewicht bzw. von 14 mg bei höherem Gewicht. Es wurden 166 Patienten in die Studie eingeschlossen, diese waren zu ca. zwei Drittel weiblich und zu über 80% älter als 13 Jahre. Im Median traten in den letzten 12 bzw. 24 Monaten 1 bzw. 2 Schübe bei den Patienten auf. Zu ca. drei Viertel waren die Patienten Kaukasier und bisher nicht mit einer immunmodulatorischen Therapie behandelt worden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie TERIKIDS ist die Zeit bis zum ersten klinischen Schub nach Randomisierung, eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse war die Zeit bis zum ersten klinischen Schub oder hoher MRT-Aktivität. Wichtige sekundäre Endpunkte waren u. a. die Effekte von Teriflunomid im Vergleich zu Placebo auf die Krankheitsaktivität gemessen im MRT, die Behinderungsprogression und die kognitive Funktion der Patienten sowie Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigen eine signifikante Reduktion des Risikos (um 43%) einen klinischen Schub zu erleiden oder hohe MRT-Aktivität zu entwickeln (Zeit bis zur Rescue-Therapie) gegenüber Placebo. Ein numerischer Vorteil für Teriflunomid im Vergleich zu Placebo lag bei der Zeit bis zum ersten klinischen Schub nach Randomisierung, aufgrund der Rescue-Therapie nach Auftreten eines erneuten Schubs oder hoher Krankheitsaktivität, wurde hier aber keine statistische Signifikanz erreicht. Zudem konnte eine deutliche Reduktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entzündlicher Läsionen und somit der Krankheitsaktivität in MRT-Untersuchungen gezeigt werden. Gleichzeitig konnte das von erwachsenen Patienten bekannte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Teriflunomid auch bei pädiatrischen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) beobachtet werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Fragestellung a) | Nein |
| B | Fragestellung b) | Nein |
| Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Zulassung von Teriflunomid bei pädiatrischen RRMS-Patienten

In der Indikation pädiatrische RRMS sind bisher nur wenige immunmodulatorische Therapien zugelassen. Eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie wird in der deutschen S2k-Leitlinie zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) auch für Kinder dringend empfohlen. Mit einer solchen frühzeitigen Intervention kann die Schubrate reduziert und die Behinderungsprogression zumindest verzögert werden. Bei knapp 60% der pädiatrischen RRMS-Patienten liegt kein hochaktiver Verlauf vor, hier sind die Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 Mittel der ersten Wahl. Ein Wechsel der Behandlung, ggf. auch eine Eskalation zu einem Wirkstoff einer höheren Wirksamkeitskategorie, ist im langen Verlauf der chronischen Erkrankung MS sowohl für die Therapie erwachsener als auch für die Versorgung pädiatrischer RRMS-Patienten häufig notwendig, wobei die Wirksamkeit eines Wechsels der Therapie durch Studien belegt werden konnte. Derzeit ist für Kinder und Jugendliche die Verfügbarkeit von wirksamen und verträglichen, in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) getesteten Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 sehr begrenzt. Die Zulassungen von Glatirameracetat und Interferon beta-1a und 1b beruhen auf Fallserien bzw. Beobachtungsstudien mit sehr geringen Patientenzahlen. Im Gegensatz hierzu beruht die Zulassung von Teriflunomid auf der Grundlage von Daten aus der RCT TERIKIDS, welche das bereits bekannte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Teriflunomid bei erwachsenen RRMS-Patienten bestätigen. Die Studie TERIKIDS stellt nach der PARADIGMS-Studie zu Fingolimod die zweite RCT bei pädiatrischen RRMS-Patienten dar, im Bereich der Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 handelt es sich um die erste durchgeführte RCT.

Verbesserung der Versorgungslandschaft für pädiatrische Patienten mit MS

Die pädiatrische Zulassung von Teriflunomid erweitert die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Neurologen erstmals um eine orale Darreichungsform 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.

Die Zulassung von Teriflunomid auf der Grundlage der RCT TERIKIDS führt zu Verordnungssicherheit und ermöglicht es Patienten und Behandlern, mit Teriflunomid ein Arzneimittel mit einer sehr guten Datenbasis und langjähriger Erfahrung bei Erwachsenen auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für pädiatrische Patienten einzusetzen. Hierbei gilt es insbesondere zu erwähnen, dass die Verträglichkeit bei der pädiatrischen RRMS weitgehend dem bereits von erwachsenen Patienten bekannten, handhabbaren Sicherheitsprofil entspricht. Außerdem können Kinder und Jugendliche unter einer Teriflunomidbehandlung eine Impfung mit inaktivierten Neoantigenen (Erstimpfung) oder mit Recall-Antigenen (Wiederholungsimpfung) erhalten, was bezüglich der allgemeinen Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision einen bedeutsamen Vorteil einer Behandlung mit Teriflunomid in dieser Altersgruppe darstellt.

Neben der vorhandenen Evidenz ist die Therapieadhärenz ein weiterer wichtiger Punkt bei der Wahl der Therapie der RRMS, da eine verbesserte Adhärenz zu besseren Behandlungsergebnissen führen kann. Fehlende Therapieadhärenz ist bei der zu injizierenden verlaufsmodifizierenden Therapie der RRMS weit verbreitet, wobei ein möglicher Einflussfaktor die Behandlungszufriedenheit sein kann. In der Studie TENERE konnte anhand des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-Fragebogens eine höhere Behandlungszufriedenheit einer oralen gegenüber einer zu injizierenden Therapieform bei erwachsenen RRMS-Patienten gezeigt werden. Die Werte zu den Domänen allgemeine Zufriedenheit, Nebenwirkungen und Komfort der Einnahme wiesen dabei einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der oralen Teriflunomid-Therapie gegenüber der zu injizierenden Therapie mit Interferon beta-1a auf. In einer Untersuchung mit erwachsenen RRMS-Patienten gaben 83% der Studienteilnehmer an, dass sie bei einer vergleichbaren Wirksamkeit die einmal tägliche orale Verabreichung der Medikation gegenüber anderen Verabreichungswegen bevorzugen. Orale Medikation und ein Therapieschema, welches eine einmal tägliche Gabe vorsieht, können dementsprechend die Therapieadhärenz verbessern. Um die Therapieadhärenz auch bei pädiatrischen RRMS-Patienten zu optimieren und die einfache tägliche Applikation zu ermöglichen, wurde im Rahmen der jetzt erfolgten Zulassungserweiterung, wie im pädiatrischen Prüfkonzept mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur abgestimmt, auch eine zusätzliche Wirkstärke in Form einer 7 mg-Tablette zugelassen.

Gesamtfazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid

Als selektiver und reversibler Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase hat Teriflunomid (Wirksamkeitskategorie 1) 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. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Teriflunomid ist bei Erwachsenen, mittlerweile über einen sehr langen Behandlungszeitraum (über bis zu 12 Jahre) hinweg, in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm sowie in Registerstudien nachgewiesen worden. In der aktuell laufenden¹ RCT TERIKIDS wird der Wirkstoff Teriflunomid bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit

¹ Der Status des verblindeten Teils der Studie ist abgeschlossen (bis zu 96 Wochen Laufzeit), der Status des offenen Extension-Teils der Studie ist laufend (bis zu 192 Wochen Laufzeit).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei Kindern von ≥ 10 bis < 18 Jahren getestet. Daten zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase belegen nun auch bei pädiatrischen RRMS-Patienten, die bereits von Erwachsenen bekannte Wirksamkeit in Bezug auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression verbunden mit einem handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung von Teriflunomid für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS steht für diese Patienten erstmals eine oral applizierbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung.

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)

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)

Die RRMS tritt bei ca. 85-90% aller erwachsenen Patienten und 95-98% aller pädiatrischen MS-Patienten auf und ist damit die häufigste Verlaufsform der MS.

Diese Verlaufsform ist geprägt durch Schübe bzw. Episoden akuter neurologischer Dysfunktion, deren Symptome sich häufig innerhalb weniger Wochen wieder zurückbilden. Diese erste Phase dauert im Median 19 Jahre. In der frühen Phase der Erkrankung können die neurodegenerativen Schädigungen durch körpereigene Reparaturmechanismen bzw. die Neuroplastizität repariert und/oder kompensiert werden. Auf Dauer ist dies jedoch nicht möglich. Klinisch zeigt sich dies als unzureichende Rückbildung der Schubsymptomatik und/oder kontinuierliche Zunahme der Behinderung. Das Resultat des sehr komplexen pathologischen Geschehens, unterschiedlicher Angriffspunkte im zentralen Nervensystem (ZNS) und interindividueller Unterschiede in der Möglichkeit, die Schäden zu kompensieren, ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Diese Heterogenität betrifft Häufigkeit und Schwere der Schübe, die auftretenden neurologischen Symptome, das Vorhandensein und das Ausmaß von Remissionen, die Behinderungsprogression und das kernspintomographische Bild des ZNS.

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 Defizite ist jedoch schneller und vollständiger, wodurch der Behinderungsgrad langsamer ansteigt als bei erwachsenen Patienten. Wegen des frühen Krankheitsbeginns erreichen pädiatrische MS-Patienten historisch trotzdem etwa 10 Jahre früher als erwachsene MS-Patienten einen vergleichbaren Behinderungsgrad.

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)

Teriflunomid in der Behandlung der RRMS

In der Indikation pädiatrische RRMS sind bisher nur wenige immunmodulatorische Therapien zugelassen. Eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie wird in der deutschen S2k-Leitlinie auch für Kinder dringend empfohlen. Mit einer solchen frühzeitigen Intervention kann die Behinderungsprogression zumindest verzögert werden. Bei etwa knapp zwei Dritteln der pädiatrischen RRMS-Patienten liegt kein hochaktiver Verlauf vor, hier sind die Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 Mittel der ersten Wahl. Ein Wechsel der Behandlung, 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, welche eine deutlich bessere Therapieadhärenz aufweist als injizierte Wirkstoffe. Die Zulassung von Teriflunomid erweitert die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Neurologen erstmals um eine orale Darreichungsform 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS | 1.081 (490 – 1.672) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: 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 | | | |
| B | pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS | Fragestellung a) und b) | Nicht belegt | 1.081 (490 – 1.672) |
| <p>Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</p> <p>Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p> | | | | |

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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg | 13.117,19 € ^b |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die aufgeführten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf Teriflunomid in der Wirkstärke 14 mg. Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg ist in Deutschland derzeit noch nicht verfügbar. RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose | | |

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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 |
|---|-------------------------|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| B | Fragestellung a) und b) | Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) <i>Fertigspritzen</i> | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS | 22.470,92 € |
| B | Fragestellung a) und b) | Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i> | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS | 16.791,48 € |
| B | Fragestellung a) und b) | Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) <i>Fertigspritzen</i> | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS | 13.121,02 € |
| B | Fragestellung b) | Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i> | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg | 22.102,84 € |
| B | Fragestellung b) | Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i> | Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg | 22.620,61 € |
| <p>Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.</p> <p>Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p> | | | | |

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)

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

Eine beschleunigte Elimination des Wirkstoffs aus dem Körper ist bei Bedarf möglich.

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS) sollte Teriflunomid nicht angewendet werden.

Monitoring

Vor der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes untersucht werden:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
- Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten

Während der Behandlung

Während der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes überwacht werden:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
- Bei klinischen Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) sollte das große Blutbild kontrolliert werden.

Leberfunktion

Eine starke Einschränkung der Leberfunktion ist in der Fachinformation als Kontraindikation aufgeführt.

Absetzen der Behandlung bei Verdacht auf Leberschädigung ist angezeigt. Teriflunomid soll bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden.

Infektionen

Ein Therapiebeginn mit Teriflunomid soll bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion bis zu deren Abklingen aufgeschoben werden.

Hautreaktionen

Bei Beobachtung von Reaktionen der Haut/Schleimhaut, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid beendet und ein Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden.

Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid und anderen Arzneimitteln sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn.
- Empfehlung, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und Aufklärung über Risiken für den Fötus.

Mütter sollten während der Behandlung mit Teriflunomid nicht stillen.