



IQWiG-Berichte – Nr. 1228

**Teriflunomid  
(multiple Sklerose bei Kindern  
und Jugendlichen ab  
10 Jahren) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-96  
Version: 1.0  
Stand: 28.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Teriflunomid (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

20.07.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-96

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Jutta Scheiderbauer und 1 weiteren Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Helmut Hörn
- Petra Kohlepp
- Mandy Kromp
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Anja Schwalm

**Schlagwörter**

Teriflunomid, multiple Sklerose – schubförmige remittierende, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

**Keywords**

Teriflunomide, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Child, Adolescent, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.2 Fragestellung</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>7</b>  |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 7         |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....   | 7         |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 7         |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | 10        |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....   | <b>10</b> |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....   | 11        |
| 3.2.2 Verbrauch .....  | 11        |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 12        |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 12        |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....  | 13        |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....   | 13        |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....   | <b>14</b> |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....                     | <b>14</b> |

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
| <b>4.3</b>      | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b> | <b>15</b> |
| <b>4.4</b>      | <b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>                                       | <b>16</b> |
| <b>4.5</b>      | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>   | <b>17</b> |
| <b>5</b>        | <b>Literatur .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>Anhang A</b> | <b>Suchstrategien.....</b>   | <b>21</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....  | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid .....  | 3            |
| Tabelle 3: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 4            |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid .....  | 5            |
| Tabelle 5: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 6            |
| Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in<br>der GKV-Zielpopulation.....  | 7            |
| Tabelle 7: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 14           |
| Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 15           |
| Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | 16           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                     |
| MedDRA           | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung         |
| MS               | multiple Sklerose  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer   |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                     |
| RRMS             | Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose) |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SMD              | standardisierte Mittelwertdifferenz  |
| STROSA           | Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen                            |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis   |
| UE               | unerwünschtes Ereignis   |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teriflunomid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.



Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>  |   |
|---|---|
| Abschnitt 2.1   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>  |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>   |
| <b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>    |   |
| Abschnitte 3.1 und 3.2  | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul> |
| <b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>                               |   |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>  |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teriflunomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.07.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|---------------|---|--|
| 1             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. | Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus  |
| 2             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.  | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 12 Monaten herangezogen.

Da der pU für keine der vom G-BA benannten Teilpopulationen Daten vorlegt, werden die Fragestellungen gemeinsam bearbeitet.

#### Ergebnisse

Der pU legt für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit RRMS keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Teriflunomid.

Tabelle 3: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|---|
| 1   | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. | Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2   | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.  | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose |   |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid

| Fragestellung   | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|---|---|--|
| 1   | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. | Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus  |
| 2   | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.  | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose |   |  |

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Mindestdauer von 24 Wochen als Einschlusskriterium definiert.

Da der pU für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen Daten vorlegt, werden diese gemeinsam bearbeitet (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5). Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Teriflunomid (Stand zum 03.05.2021)
- bibliografische Recherche zu Teriflunomid (letzte Suche am 03.05.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Teriflunomid (letzte Suche am 03.05.2021)

- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Teriflunomid (letzte Suche am 03.05.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Teriflunomid (letzte Suche am 05.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Der pU hat in seinem Dossier keine geeignete Studie identifiziert. Durch die Überprüfung wurde ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit RRMS keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|--|---|
| 1             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. | Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.  | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) | Zusatznutzen nicht belegt                       |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Teriflunomid gemäß einem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS [3].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Kinder und Jugendliche  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1) und
- Kinder und Jugendliche  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2).

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass in der Indikation pädiatrische RRMS bisher nur wenige immunmodulatorische Therapien zugelassen sind. Insbesondere fehle es laut pU an einer oralen Behandlungsoption der Wirksamkeitskategorie 1, welche eine deutlich bessere Therapieadhärenz aufweise als injizierte Wirkstoffe.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über die in nachfolgender Tabelle 6 dargestellten Schritte.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt   | Vorgehen des pU  | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---|--|--------------------------|
| 1   | Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS in der GKV | 490–1672                 |
| 2   | Aufteilung in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2                           |                          |
| 2a  | Fragestellung 1  | 360–1192                 |
| 2b  | Fragestellung 2  | 130–480                  |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose |  |                          |

Das methodische Vorgehen erfolgt angelehnt an das Vorgehen im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 [4]. Der pU berechnet sowohl eine Spanne als auch einen Mittelwert aus der Unter- und Obergrenze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Im Folgenden wird ausschließlich die Herleitung der Spanne beschrieben und bewertet.

### **Schritt 1: Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV**

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation von Holstiege et al. aus dem Jahr 2017 heran [5]. In dieser wird auf Grundlage bundesweiter krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten unter anderem die Prävalenz der Multiplen Sklerose (MS) für die Berichtsjahre 2009 bis 2015 bestimmt. Der pU gibt an, die für das Jahr 2015 publizierten Werte unter Berücksichtigung eines jährlichen Anstiegs um ca. 5 % bis in das Jahr 2021 fortzuschreiben und leitet für die Altersgruppe 0 bis 14 Jahre (Mädchen und Jungen) eine Prävalenz von 1,3 pro 100 000 GKV-Versicherte ab sowie für die Altersgruppe 15 bis 19 Jahre eine Prävalenz von 66,2 pro 100 000 GKV-Versicherte für Mädchen und 26,5 pro 100 000 GKV-Versicherte für Jungen. Der pU geht näherungsweise davon aus, dass alle pädiatrischen Fälle dem RRMS-Verlauf zuzuordnen sind. Es erfolgt keine weitere Eingrenzung auf die relevante Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren. Unter Verwendung der KM6-Statistik zum Stichtag 01.07.2020 [6] ermittelt der pU so eine Anzahl von 1672 Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS in der GKV als Obergrenze.

Die Untergrenze bestimmt der pU anhand einer Auswertung eingelöster GKV-Verordnungen, die im Rahmen des Verfahrens zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 [4] durchgeführt wurde. Demnach haben 406 Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren mindestens 1 Verordnung für krankheitsmodifizierende MS-Therapien im Jahr 2017 erhalten [4]. Unter Fortschreibung dieser Daten auf das Betrachtungsjahr sowie der Annahme, dass krankheitsmodifizierende MS-Therapien nur bei vorliegender MS verordnet werden und alle Kinder und Jugendlichen mit MS dem RRMS-Verlauf zuzuordnen sind, ermittelt der pU für das Jahr 2021 eine Anzahl von 490 Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS in der GKV als Untergrenze.

Somit ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 490 bis 1672 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 2: Aufteilung in Teilpopulationen für Fragestellung 1 und 2**

Für die Aufteilung der Zielpopulation verweist der pU auf den Beschluss des G-BA zu Fingolimod [7]. Für Fragestellung 2 leitet er demnach eine Anzahl von 130 bis 480 Patientinnen und Patienten ab als Summe der Zahlen für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen von  $\geq 10$  und  $< 18$  Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie,

- für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist (a1) und

- für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (a2).

Indem er die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 von der Zielpopulation abzieht, ermittelt der pU im Umkehrschluss für Fragestellung 1 eine Anzahl von 360 bis 1192 Patientinnen und Patienten.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation in der Obergrenze überschätzt. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen und wurde dort als nicht bewertbar eingestuft [4]. Die Aufteilung der Zielpopulation in die Fragestellungen ist aufgrund fehlender Angaben nicht bewertbar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend näher erläutert:

#### ***Zu Schritt 1***

Die vom pU auf Basis der Publikation von Holstiege [5] ermittelte Obergrenze für die Anzahl pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit MS umfasst Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 19 Jahren. Der so ermittelte Wert berücksichtigt somit auch Patientinnen und Patienten außerhalb der relevanten Altersspanne (Patientinnen und Patienten im Alter von 0-9 Jahren und im Alter von 18 und 19 Jahren), worauf auch der pU hinweist. Er geht selbst davon aus, dass ein Großteil der 1672 Patientinnen und Patienten volljährig ist und somit eine Überschätzung des tatsächlichen Wertes vorliegt.

Eigene Berechnungen unter Berücksichtigung der vom pU prognostizierten Prävalenzen und der Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Altersbereich von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren sowie der Annahmen des pUs zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit RRMS lässt sich eine Anzahl von 954 Patientinnen und Patienten Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS in der GKV ermitteln. Diese Angabe ist mit Unsicherheit versehen, da in die vom pU auf Basis von Holstiege prognostizierte Prävalenzen – wie oben beschrieben – auch Patientinnen und Patienten im Alter von 0-9 Jahren sowie im Alter von 18 und 19 Jahren eingehen.

Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 [4] durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen. Wie in der entsprechenden Dossierbewertung erläutert, findet sich in der eingereichten Quelle der Firma Insight Health eine Seite mit einer Ergebnistabelle. Ein Bericht zum methodischen Vorgehen fehlt und damit u. a. Angaben zur Datengenerierung, zur Zusammensetzung der Stichprobe, zur Repräsentativität sowie zur Beschreibung und Definition der Aufgreifkriterien. Zudem sind der aufgeführten Quelle keine Angaben zur Hochrechnung auf alle bundesweiten Verordnungen zu entnehmen [4].



Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [8].

Alternativ könnte für die Abschätzung der Untergrenze eine aktuelle Publikation von Frahm herangezogen werden [9]. Darin werden auf Basis einer Routinedatenanalyse für das Jahr 2018 Prävalenzen für die Altersgruppe der 0 bis 14-Jährigen von 1,7 pro 100 000 GKV-Versicherte und für die Altersgruppe der 15 bis 17-Jährigen von 22,7 pro 100 000 GKV-Versicherte ermittelt.

### ***Zu Schritt 2***

Die Aufteilung der Zielpopulation gemäß der oben genannten Fragestellungen orientiert sich ebenfalls am methodischen Vorgehen im Verfahren zu Fingolimod [4].

Wie in der entsprechenden Dossierbewertung angemerkt, sind für einige der verwendeten Anteilswerte die ausgewiesenen Werte in den entsprechenden Quellen nicht auffindbar. Dies betrifft u. a. den Anteil für die Patientengruppe mit einer hochaktiven Erkrankung, welcher eine wesentliche Grundlage für die Eingrenzung der Patientengruppe für Fragestellung 2 auch im aktuellen Verfahren bildet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 ist daher analog zum Verfahren von Fingolimod nicht bewertbar. Somit ist im Umkehrschluss auch die Anzahl in Fragestellung 1 nicht bewertbar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer steigenden Prävalenz der MS in Deutschland aus. Unter Berücksichtigung der in der Publikation von Holstiege [5] beschriebenen Zunahme der Prävalenz in den Jahren 2009 bis 2015 prognostiziert der pU einen jährlichen Anstieg der Prävalenz von ca. 5 %.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in einer aktuellen Studie von Frahm die Prävalenz dagegen eher als konstant beschrieben wird [9].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Teriflunomid folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- Fragestellung 1 (Kinder und Jugendliche  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist):
  - Interferon- $\beta$  1a oder
  - Interferon- $\beta$  1b oder
  - Glatirameracetat,unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Fragestellung 2 (Kinder und Jugendliche  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie):
  - Fingolimod oder,
  - sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$  1a oder Interferon- $\beta$  1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus)

Für Teriflunomid macht der pU Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch für 2 verschiedene Wirkstärken (7 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg und 14 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg). Für die Wirkstärke von 7 mg ist keine Preisangabe in der Lauer Taxe verfügbar, da sich das Präparat noch nicht im Vertrieb befindet. Der pU weist daher die Jahrestherapiekosten nur für die Wirkstärke von 14 mg aus. Die Angaben zu Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg werden somit nicht bewertet.

Es ist anzumerken, dass die zweckmäßigen Vergleichstherapien Interferon- $\beta$  1b und Glatirameracetat gemäß den Fachinformationen bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden sollten [10,11].

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Teriflunomid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [3,10-13]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus [3,10-13].

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Interferon- $\beta$  1a rechnet der pU mit einer ungerundeten Anzahl an Behandlungstagen.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Teriflunomid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen bei den von ihm veranschlagten Behandlungsdauern den Fachinformationen [3,10-13].

Der pU gibt an, dass die Dosierung- und Anwendungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren für Teriflunomid und Fingolimod gemäß Fachinformation vom Körpergewicht abhängig sind [3,12]. Demnach wird bei Teriflunomid für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg eine 1-mal tägliche orale Einnahme einer 7 mg Filmpille empfohlen und für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von  $> 40$  kg eine 1-mal tägliche orale Einnahme einer 14 mg Filmpille. Für Fingolimod gibt der pU als Dosierung eine 1-mal täglich oral eingenommene 0,25 mg Hartkapsel für Kinder und Jugendliche  $\leq 40$  kg Körpergewicht bzw. eine 1-mal täglich oral eingenommene 0,5 mg Hartkapsel für Kinder und Jugendliche  $> 40$  kg Körpergewicht an.

Für Interferon- $\beta$  1a und Glatirameracetat setzt der pU mit 3-mal wöchentlich 44  $\mu$ g beziehungsweise 1-mal täglich 20 mg jeweils die Dosierung für Erwachsene an. In der jeweiligen Fachinformation liegen keine konkreten Angaben zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen vor. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren [13] bzw. von 12 bis 18 Jahren in der entsprechenden Dosierung mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist [10]. Das Vorgehen des pU ist daher nachvollziehbar.

Die S1-Leitlinie zur pädiatrischen MS (derzeit in Überarbeitung) beschreibt jedoch, dass die Erwachsenenosis dieser Wirkstoffe zu schweren Nebenwirkungen führen könne und deshalb für jede Patientin bzw. jeden Patienten die patientenindividuell verträgliche Dosis gefunden werden müsse [14].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Teriflunomid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021 wieder.

Für Interferon- $\beta$  1a steht ein wirtschaftlicheres Präparat in der Wirkstärke 30  $\mu$ g zur Verfügung, welches intramuskulär zu verabreichen ist (1-mal wöchentlich 30  $\mu$ g) [15]. Gemäß Fachinformation ist das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren in der entsprechenden Dosierung mit dem von Erwachsenen vergleichbar [15]. Für Kinder von 10 bis 11 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen und für Jugendliche im Alter von 17 Jahren ist in der Fachinformation keine Information verfügbar.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Gemäß Fachinformationen fallen für alle Therapien – mit Ausnahme von Glatirameracetat – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, wie z. B. für Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberfunktion [3,10-13].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 im Abschnitt 4.4.

Für Teriflunomid ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 13 117,19 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten für die Dosierung für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit einem Körpergewicht > 40 kg. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten die Jahrestherapiekosten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten, mit Ausnahme von Interferon-β 1a, sind plausibel. Die Arzneimittelkosten von Interferon-β 1a sind überschätzt. Hier ist ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar. Der pU berücksichtigt ebenfalls nicht die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass zur Behandlung der RRMS bei Kindern und Jugendlichen Interferon-β 1a, Interferon-β 1b, Glatirameracetat und Fingolimod zugelassen sind. Trotz einer potenziellen Präferenz der Patientinnen und Patienten für eine orale Therapie ist laut pU eine Therapieumstellung bei derzeit mit den etablierten Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 gut eingestellten Patientinnen und Patienten, medizinisch nicht immer sinnvoll. Er geht somit davon aus, dass diese Patientengruppe nur zu einem geringen Anteil auf eine neue Therapieform wechseln wird.

Für Patientinnen und Patienten mit fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz verlaufsmodifizierender Therapie wird laut pU ein Wechsel des Wirkprinzips der Behandlung empfohlen. Da die Therapieentscheidung patientenindividuell erfolge, sei eine Abschätzung der Versorgungsanteile aktuell nicht möglich.

Der pU beschreibt verschiedene Kontraindikationen für die Therapie mit Teriflunomid, zu deren Häufigkeit ihm jedoch nach eigener Aussage keine Angaben vorliegen. Auf eine Differenzierung in einen ambulanten und stationären Versorgungsbereich verzichtet der pU, da es sich um eine maßgeblich im ambulanten Bereich durchgeführte Therapie handelt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Teriflunomid ist zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Teriflunomid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|--|---|
| 1             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. | Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2             | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.  | Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon- $\beta$ 1a oder Interferon- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) | Zusatznutzen nicht belegt                       |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--|---|
| Teriflunomid   | Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 10$ bis $< 18$ Jahren mit RRMS   | 490–1672   | Die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation ist in der Obergrenze überschätzt. Die Berechnung zur Untergrenze der Zielpopulation basiert im Wesentlichen auf einer bereits im Verfahren zu Fingolimod aus dem Jahr 2019 durchgeführten Analyse von GKV-Verordnungen und wurde dort als nicht bewertbar eingestuft [4]. Die Aufteilung der Zielpopulation entsprechend der Fragestellungen ist aufgrund fehlender Angaben ebenfalls nicht bewertbar. |
|  | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1) | 360–1192   |   |
|  | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)  | 130–480  |   |
| a. Angaben des pU<br>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose |  |  |   |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>  | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|--|---|---|--|---|--|
| Teriflunomid <sup>b</sup>  | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (Fragestellung 1) | 13 117,19 <sup>b</sup>  | 0   | 0  | 13 117,19 <sup>b</sup>                  | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind – mit Ausnahme von Interferon- $\beta$ 1a – plausibel. Für Interferon- $\beta$ 1a gibt es eine wirtschaftlichere Alternative. Für alle Therapien – mit Ausnahme von Glatirameracetat – können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. |
| Interferon- $\beta$ 1a   |  | 22 470,92   | 0   | 0  | 22 470,92                               |  |
| Interferon- $\beta$ 1b   |  | 16 791,48   | 0   | 0  | 16 791,48                               |  |
| Glatirameracetat   |  | 13 121,02   | 0   | 0  | 13 121,02                               |  |
| Teriflunomid <sup>b</sup>  |  | Kinder und Jugendliche $\geq 10$ bis $< 18$ Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) | 13 117,19 <sup>b</sup>  | 0  | 0                                       |  |
| Fingolimod <sup>c</sup>  | 22 102,84–<br>22 620,61 <sup>c</sup>   |   | 0   | 0  | 22 102,84–<br>22 620,61 <sup>c</sup>    |  |
| Interferon- $\beta$ 1a   | 22 470,92  |   | 0   | 0  | 22 470,92                               |  |
| Interferon- $\beta$ 1b   | 16 791,48  |   | 0   | 0  | 16 791,48                               |  |
| Glatirameracetat   | 13 121,02  |   | 0   | 0  | 13 121,02                               |  |

a. Angaben des pU  
b. Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren und einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg ist laut pU derzeit noch nicht im Vertrieb. Den angegebenen Kosten liegt die empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg zugrunde.  
c. Die Dosierung von Fingolimod ist körperlengewichtsabhängig. Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg erhalten Fingolimod 0,5 mg täglich, Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg erhalten Fingolimod 0,25 mg täglich. Daher ergibt sich eine Spanne für die Jahrestherapiekosten.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation AUBAGIO 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 01.04.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-87\\_Fingolimod\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-87_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
5. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie [online]. 2017. URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12\\_1.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf).
6. Bundesgesundheitsministerium. KM 6-Statistik. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. 2021. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_orientation?p\\_uid=gast&p\\_aid=90282585&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=249&p\\_ansnr=47377391&p\\_version=3&D.000=1&D.002=2&D.003=2&D.008=3&D.009=2](https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=90282585&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=47377391&p_version=3&D.000=1&D.002=2&D.003=2&D.008=3&D.009=2).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose) [online]. 2019 [Zugriff: 23.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3813/2019-06-20\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_D-412\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3813/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_BAnz.pdf).
8. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
9. Frahm N, Peters M, Bätzing J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. Eur J Neurol 2021; 28(9): 3173-3176. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15015>.

10. Mylan. Fachinformation CLIFT 20 mg/ml. Stand: Februar 2020.
11. Novartis Pharma. Fachinformation Extavia. Stand: Oktober 2020.
12. Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya 0,25 mg/ - 0,5 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2020.
13. Merck Europe. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2020.
14. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie; Pädiatrische Multiple Sklerose [online]. 2016 [Zugriff: 07.09.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/022-014l\\_S1\\_Multiple-Sklerose\\_Kinderalter\\_2016-02-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02-abgelaufen.pdf).
15. Biogen. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Suchstrategie</b>                  |
| teriflunomide OR HMR-1726 OR A-771726 |

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| teriflunomid* OR HMR-1726 OR HMR1726 OR (HMR 1726) OR A-77126 OR A77126 OR (A 77126) |

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>  |
| teriflunomide OR HMR-1726 OR HMR1726 OR HMR 1726 OR A-771726 OR A771726 OR A 771726 |