



Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Teriflunomid, Nr. 202, A13-38, Version 1.0, 20.12.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
genaue Wirkmechanismus von Teriflunomid bei MS ist nicht bekannt.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier- bewer- tung Seite 4	Teriflunomid zu erlauben. Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu (Begründung s. unten).	
	<p><u>Direkter Vergleich (TENERE-Studie)</u></p> <p>Studiendesign</p> <p>Es handelt sich um eine kontrollierte, randomisierte, multizentrische, multinationale Studie zum direkten Vergleich von Teriflunomid mit Interferon beta-1a.</p> <p>Die Studienteilnehmer (EDSS \leq 5,5) wurden auf drei Studienarme randomisiert: Teriflunomid 7 mg/Tag p.o. (T7), Teriflunomid 14 mg/Tag p.o. (T14) sowie Interferon beta-1a 44 μg dreimal pro Woche s.c. (IFN). Es wurde u. a. nach Studienland und nach Baseline-EDSS stratifiziert.</p> <p>Wir beziehen uns im Weiteren nur auf die Ergebnisse des Teriflunomid-Armes mit einer Tagesdosis von 14 mg (T14).</p> <p>Die gewählte Dosierung von Interferon beta-1a (44 μg dreimal pro Woche s.c.; bei Unverträglichkeit Dosisreduktion auf 22 μg) ent-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

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

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2e-Leitlinie: DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF-Registernr.: 030/050. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: 09. August 2012.
2. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18.
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13: 700-722.
4. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Avonex[®] 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen". Stand: Juli 2012.
5. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Rebif[®] 44 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Februar 2013.
6. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Betaferon[®] 250 Mikrogramm/ml". Stand: Mai 2012.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Extavia[®] 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Mai 2013.
8. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Copaxone[®] 20 mg/ml: Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: April 2013.
9. Genzyme GmbH: Fachinformation "Lemtrada[®] 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2013.
10. Genzyme GmbH: Fachinformation "Aubagio[®] 14 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840-846.
12. EMA: Aubagio[®] - Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf. EMA/529295/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. 27. Juni 2013.
13. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler 2013.

14. EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. Stand: 20. September 2012.
15. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
16. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L et al.: Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1: S79-S83.
17. Giovannoni G: Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 2-3.
18. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL et al.: Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 12.
19. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
20. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.