

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Cladribin (Multiple Sklerose), Nr. 600, A17-62, Version 1.0, Stand: 27.02.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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). In Deutschland geht man von bis zu 320 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner aus. Frauen sind nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz liegt bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen vor (3;4).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS – klinisch isolierte Symptome, die schubförmige MS, die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie die primär progrediente Verlaufsform (1) –, für die unterschiedliche Behandlungen empfohlen werden.</p> <p>Für die Behandlung der schubförmig remittierenden MS (RRMS) waren in Deutschland bisher Interferon beta-1a (Applikation 1 x pro Woche intramuskulär (5); Applikation 3 x pro Woche subkutan (6)), Interferon beta-1b (7), Glatirameracetat (8), Alemtuzumab (9), Dimethylfumarat (10) sowie Teriflunomid (11) zugelassen.</p> <p>Seit September 2017 steht mit Cladribin ein weiteres krankheitsmodifizierendes Arzneimittel (Disease-modifying Drug, DMD) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, zur Verfügung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, S. 6	<p><u>Fragestellungen</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 576 432 651">Fragestellung</th> <th data-bbox="432 576 752 651">Indikation</th> <th data-bbox="752 576 1120 651">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 651 432 799">1</td> <td data-bbox="432 651 752 799">Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben</td> <td data-bbox="752 651 1120 799">IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 799 432 1007">2</td> <td data-bbox="432 799 752 1007">Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung^b mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie</td> <td data-bbox="752 799 1120 1007">Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1007 432 1098">3</td> <td data-bbox="432 1007 752 1098">Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben</td> <td data-bbox="752 1007 1120 1098">IFN beta-1a oder -1b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.</p> <p>IFN beta: Interferon beta; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	2	Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung ^b mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN beta-1a oder -1b	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a												
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung												
2	Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung ^b mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN beta-1a oder -1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)												
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN beta-1a oder -1b												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden vom G-BA drei Fragestellungen definiert und jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt (s. o.).</p> <p>Die Auswahl der ZVT entspricht zunächst dem Stand der Wissenschaft und der Behandlungspraxis (12).</p> <p>Die ZVT für RRMS mit hoher Krankheitsaktivität für a) nicht vorbehandelte (IFN beta-1a oder IFN beta-1b oder Glatirameracetat) und b) vorbehandelte (Alemtuzumab oder Natalizumab oder Fingolimod oder ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika) Patienten zu unterteilen, ist aber nicht aus den aktuell gültigen Leitlinien abzuleiten (1). Die Wahl der Therapie wird bei Patienten möglichst nach Krankheits schwere und -aktivität vorgenommen, nicht nur nach einer erfolgten Vorbehandlung.</p> <p>Die Bestimmung der ZVT bei Patienten mit einer c) SPMS mit aufgesetzten Schüben (IFN beta-1a oder IFN beta-1b) kann als adäquat angesehen werden.</p> <p>Häufige und lang andauernde Schübe führen zu einer Degeneration von Nervenzellen, zu körperlich bleibenden Beeinträchtigungen und kognitiven Funktionseinschränkungen (13). Daher sind bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung gemäß aktueller Leitlinien Wirkstoffe mit hoher Wirksamkeit für alle Patienten angezeigt (Alemtuzumab, Natalizumab und Fingolimod) (1;14), deren Einsatz in der klinischen Praxis bereits etabliert ist. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika bei vorbehandelten Patienten aufgrund fehlender Effektivität wird nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mehr empfohlen (14).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgte der Festlegung der ZVT durch den G-BA für alle drei Fragestellungen. Es wurde zu der Fragestellung 3 keine Studie präsentiert. Zu den Fragestellungen 1 und 2 wurden Daten aus der placebokontrollierten Studie CLARITY dargestellt. Für die Fragestellung 2 (Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie) wählt der pU als ZVT Fingolimod aus und führt einen indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator durch.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 8, S.10–14</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Zur Beurteilung von Nutzen und Zusatznutzen legt der pU die CLARITY-Studie vor. Es handelt sich um eine multizentrische Studie der Phase III zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit RRMS: doppelblind, randomisiert, dreiarstig (1:1:1), placebokontrolliert mit zwei oralen Dosen von Cladribin (3,5 mg/kg und 5,25 mg/kg). Die CLARITY-Studie schließt Patienten mit und ohne vorangehende Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung von MS-Patienten ein. Die Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer beträgt 96 Wochen. Nach erneuter Randomisierung schließt sich daran die CLARITY-EXTENSION-Studie über weitere 96 Wochen an, jetzt mit dem Fokus auf Sicherheit. Das Design war für eine Zulassungsstudie angemessen. Da die Studie vor Erstellung der neuen EMA-Guideline (veröffentlicht 2006 und modifiziert 2015) geplant und initiiert wurde, entsprach der Placebovergleich einem damals akzeptierten Studienprotokoll (15;16).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Beurteilung eines Zusatznutzens ist sie aber wegen des Fehlens einer aktiven Kontrolle nicht geeignet.</p> <p>Für den indirekten Vergleich werden die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II herangezogen.</p> <p>FREEDOMS ist eine Phase-II-Studie zur Zulassung von Fingolimod bei Patienten mit RRMS. Es wurden 1,25 mg/d oder 0,5 mg/d Fingolimod mit Placebo über die Dauer von 24 Monaten verglichen. Eingeschlossene Patienten waren zu 59 % nicht vorbehandelt, im Median seit 6,7 Jahren erkrankt, hatten 2,0 Schübe in den letzten zwei Jahren und einen EDSS(Expanded Disability Status Scale)-Score von 2,0 (17).</p> <p>FREEDOMS II wurde auf Anraten der FDA durchgeführt. Verglichen mit FREEDOMS waren die Patienten älter, hatten eine längere Krankheitsdauer und mehr krankheitsmodifizierende Vorbehandlungen. Im Gegensatz zu FREEDOMS wurde hier kein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression gefunden.</p> <p>Beide Studien entsprechen den Standards von EMA und FDA und sind zunächst grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p>Sie lieferten jedoch detaillierte Ergebnisse nur zu dem Endpunkt Morbidität (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression und T2-Läsionen). Weitere Endpunkte wurden nicht ausreichend differenziert publiziert.</p> <p>Das IQWiG äußert sich hierzu in seinem Dossier wie folgt „Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.“ Diese Einschätzung des IQWiG wird durch zwei wesentliche Aspekte begründet 1) die Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie CLARITY und der Studien FREEDOMS/FREEDOMS II scheint fraglich, 2) es liegen keine indirekten Vergleiche zu den Endpunkten Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich ist.</p> <p>Die AkdÄ stimmt mit der Einschätzung des IQWiG überein. Indirekte adjustierte Vergleiche über einen Brückenkomparator können grundsätzlich nur ein geringeres Evidenzniveau für die Nutzenbewertung liefern, da verschiedene Verzerrungsquellen nicht ausgeschlossen werden können. Da hier aber die Studienpopulationen sogar offensichtliche Unterschiede aufweisen, sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Ebenfalls teilt die AkdÄ die Meinung des IQWiG, dass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nur dann erfolgen kann, wenn Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden UE (SUE) vorliegen. Dies ist hier nicht gegeben. Die Entscheidung des IQWiG, die Datenlage als für die Nutzenbewertung unzureichend zu klassifizieren, ist daher für die AkdÄ folgerichtig.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>CLARITY- und CLARITY-EXTENSION-Studie</u></p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien</p> <p>Es wurden erwachsene Patienten mit einer RRMS nach McDonald-Kriterien (2005) mit mindestens einem Schub in den vorangegangenen zwölf Monaten und einem EDSS-Wert von 0–5,5 eingeschlossen. Patienten mit SPMS, primär progredienter MS (PPMS) sowie mit \geq zwei vorangegangenen DMD-Therapien (ausgenommen Therapieversagen aufgrund von Intoleranz) waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der CLARITY-Studie sind für eine Zulassungsstudie der Phase III angemessen. Die Einschlusskriterien entsprechen allerdings nicht der Indikation, für die ein Zusatznutzen bestimmt werden soll, sodass eine Post-hoc-Analyse verschiedener Subpopulationen mit erhöhter Krankheitsaktivität durchgeführt werden musste. Dieses schränkt sowohl die Anzahl der berücksichtigten Patienten als auch die Aussagekraft der Daten ein.</p> <p>Studiendesign</p> <p>Die Phase-III-Studie CLARITY wurde randomisiert, doppelt verblindet, dreiarstig (1:1:1) und parallel durchgeführt. Ein behandelnder Arzt hatte Einblick in die Labordaten. Ein für die Therapie verblindeter Arzt führte die neurologischen Untersuchungen durch. MRT-Befunde wurden verblindet in einem neuroradiologischen Zentrum vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial ist damit gering, die Aussagekraft der Studie insgesamt hoch. In der zweijährigen CLARITY-EXTENSION-Studie erhielt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Placebogruppe Cladribin 3,5 mg/kg; mit Cladribin behandelte Teilnehmer wurden rerandomisiert 2:1 (Cladribin 3,5 mg/kg oder Placebo). Die Verblindung wurde aufrechterhalten. Ein Nachteil ist, dass nicht alle Teilnehmer sofort in die Verlängerungsphase eingeschlossen wurden (mediane Dauer der Unterbrechung 40,3 Wochen). Dennoch ist das Design für die Prüfung vor allem von Sicherheitsaspekten akzeptabel.</p> <p>Studiendauer</p> <p>Die Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer sowohl der CLARITY-Studie als auch der CLARITY-EXTENSION-Studie betrug jeweils 96 Wochen, wobei diese in zwei einjährige Behandlungszyklen (à 48 Wochen) aufgeteilt waren. An die CLARITY-EXTENSION-Studie schloss sich ein 24-wöchiger Safety-Follow-up an. Zwischen Abschluss der CLARITY-Studie und Beginn der CLARITY-EXTENSION-Studie lagen im Median 40,3 Wochen. Dies ist methodisch problematisch, hat aber den Vorteil, dass klinische Daten für eine deutlich über vier Jahre hinausgehende Behandlung vorliegen.</p> <p>Von zwei in der CLARITY-Studie untersuchten Dosierungen wurde nur die niedrige von 3,5 mg/kg berücksichtigt. Dieses scheint durch die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit gerechtfertigt. Es liegt keine klassische Dosisfindungsstudie vor; der pU hat sich stattdessen auf Erfahrungen aus den Scripps-Studien mit parenteraler Applikation gestützt. Angesichts der komplexen Dosis- und Zeit-Wirkungsbeziehung erscheint dies aber vertretbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Messinstrumente</p> <p>Die Messinstrumente zur Ermittlung der primären und sekundären Endpunkte der CLARITY-Studie (jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Rescue-Therapie, schubbedingte Hospitalisierung, Behinderungsprogression, MRT-Parameter, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit) entsprechen dem Standard für Zulassungsstudien der Phase III und sind angemessen.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Es wird die Intent-to-treat(ITT)-Population ausgewertet. Die Bestätigung der Behinderungsprogression über sechs Monate war nicht präspezifiziert und wurde im Dossier als Post-hoc-Auswertung dargestellt, ebenso die Population der hochaktiven RRMS-Patienten.</p> <p>Studienpopulation/Subpopulationen</p> <p>Die für die CLARITY-Studie rekrutierte gesamte Patientenpopulation hatte eine insgesamt relativ niedrige Krankheitsaktivität, niedriger als diejenigen zuvor zugelassener krankheitsmodifizierender Therapien (18). Zudem war die Studienpopulation sehr heterogen, sowohl was die Vorbehandlung anging als auch z. B. die Krankheitsdauer (bis zu ca. 40 Jahre!). Es ist fraglich, ob Patienten mit einer derart langen Krankheitsdauer überhaupt noch einen schubförmigen Verlauf (RRMS) haben. Nach den Studien zum natürlichen Verlauf der MS kann dies bezweifelt werden. Die Schubaktivität ist in einer Population mit längerer Krankheitsdauer tendenziell niedriger, weshalb es</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht überrascht, dass auch in der Placebogruppe der CLARITY-Studie 61 % der Patienten keinen Schub hatten. Insgesamt ist festzuhalten, dass die Studienpopulation zu heterogen und nicht geeignet ist, um die Wirkung einer mutmaßlichen hoch wirksamen antiinflammatorischen Therapie zu belegen.</p> <p>Die post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse der Zulassungsstudien CLARITY und CLARITY EXTENSION gibt die Zulassungspopulation (mit/ohne Vorbehandlung, sekundär progredienter Verlauf) wieder: erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS. Hochaktivität war dabei definiert durch klinische oder bildgebende Verfahren, entweder einen Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens eine T1-Gd+-Läsion bzw. neun oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen DMD oder \geq zwei Schübe im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob die Patienten mit einem DMD behandelt wurden oder nicht. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren therapienaiv, die übrigen Patienten waren zuvor entweder mit Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat oder Natalizumab behandelt worden.</p> <p>Aber die aus der Subgruppenanalyse resultierenden z. T. recht niedrigen Zahlen pro Gruppe und die weitere Unterteilung in Vorbehandlung und Nichtbehandlung zeigen die Grenzen einer derartig durchgeführten Analyse auf.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 7, 11, 12, 24	<p>Endpunkte</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt ist patientenrelevant. Da für die MS immunmodulierende Pharmakotherapien existieren, die z. T. eine recht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hohe Therapiesicherheit aufweisen, ist eine angemessene Sicherheit auch für neue Arzneimittel mit vergleichbarer Wirksamkeit zu fordern. Die Größe der vorgelegten Studien ist allerdings nicht ausreichend, Unterschiede zwischen neuer Therapie und etablierten Therapien aufzuzeigen. Ein Zusatznutzen kann dementsprechend nicht abgeleitet werden.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die folgenden Endpunkte werden in den CLARITY-Studien erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ jährliche Schubrate ermittelt nach 96 Wochen • sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der schubfreien Patienten nach 96 Wochen Behinderungsprogression mittels EDSS (über 3 Monate bestätigt) ○ MRT-Parameter: T1-Gd+-Läsionen ○ MRT-Parameter: aktive T2-Läsionen ○ MRT-Parameter: CU-Läsionen • tertiäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rescue-Therapie, ○ schubbedingte Hospitalisierungsrate ○ Behinderungsprogression mittels EDSS (über 6 Monate bestätigt) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ MRT-Parameter: Hirnatrophie ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>Die angewandte Methodik zur Bestimmung der oben genannten Endpunkte ist klar beschrieben und entspricht heutigem Standard. Die klinischen Endpunkte sind patientenrelevant; die neuroradiologischen Endpunkte sind zur Beurteilung der Krankheitsaktivität relevant.</p> <p>Die Schubaktivität ist patientenrelevant und wird umfassend dargestellt: jährliche Schubrate (ARR), Anzahl bestätigter Schübe, Zeit bis zum Auftreten eines Schubes, Anteil Teilnehmer mit Schub und mit Notfallmedikation sowie schubbedingte Hospitalisierung. Die Behinderungsprogression nach drei und sechs Monaten, gemessen mit der EDSS, ist ebenfalls patientenrelevant.</p> <p>Für die primären und sekundären Endpunkte ergaben sich zwar signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo, aber die absolute Differenz der jährlichen Schubrate betrug zwischen dem Cladribin-Arm mit 3,5 mg/kg (0,14) und dem Placebo-Arm (0,33) lediglich 0,19. Der Anteil schubfreier Patienten betrug in der Placebo-Gruppe 60,9 %, in der Cladribin-Gruppe mit 3,5 mg/kg 79,7 %, was einer absoluten Differenz von nur 18,8 % entspricht. Unter dem Aspekt der aus dem klinischen Alltag bekannten Schwierigkeiten einer exakten Schubdefinition trotz vorgegebener Kriterien lässt sich ein erhebliches Verzerrungspotenzial vermuten. Die Daten zur Behinderungsprogression zeigen wie bereits oben dargelegt keinen patientenrelevanten Nutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MRT-Parameter werden als Surrogate angesehen. Gleichwohl weisen im MRT nachgewiesene Läsionen auf eine Krankheitsaktivität hin und werden als Grundlage für eine Therapieentscheidung herangezogen. So wird die Freiheit von Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA) nach heutiger Einschätzung mitunter als angestrebtes Therapieziel betrachtet („bestmögliche Krankheitskontrolle“). Darüber hinaus korreliert die Hirnatrophie-Rate mit der Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression, weshalb MRT-Parameter als patientenrelevantes Surrogat zu werten sind (19).</p> <p>Die Bewertung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D-3L VAS stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der auch in bisherigen Verfahren bereits in der Kategorie der Morbidität akzeptiert wurde.</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede fanden sich für: Rescue-Therapie, Hospitalisierungsrate, Veränderung des Hirnvolumens, Veränderung der VAS zur Baseline.</p> <p>Dies beruht zum Teil darauf, dass im Dossier zur Nutzenbewertung im Gegensatz zu dem bei der EMA eingereichten Dossier die Daten von Teilpopulationen zur Berechnung der Signifikanzen herangezogen wurden.</p> <p>Dem pU ist zuzustimmen, dass diese Auswertungen im Vergleich zu Placebo einen Nutzen zeigen. Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT wird allerdings nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, in der Studie gemessen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit EQ-5D-3L, EQ-5D-3L VAS, war ein sekundärer Endpunkt und ist patientenrelevant. Allerdings ergab sich kein durchgehend signifikanter Unterschied gegenüber Placebo. Entsprechende Daten für den indirekten Vergleich mit Fingolimod lagen nicht vor. Ein Zusatznutzen kann dementsprechend nicht abgeleitet werden.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Es ist nicht sinnvoll, unerwünschte Wirkungen von Cladribin auf Basis der Subpopulationen der CLARITY-Studien zu beurteilen, da die Teilnehmerzahlen zu gering sind. Es sind hier die ausführlichen Diskussionen von Zulassungsbehörden zur Sicherheit von Cladribin zu beachten, insbesondere die Häufigkeit von Todesfällen, Krebserkrankungen und durch Lymphopenie verursachte schwere Infektionen (18;20).</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE) <p>Im CHMP Assessment Report zu Mavenclad® (2017) (18) waren die häufigsten behandlungsbedingten UE von 3,5 mg/kg Cladribin im Vergleich zu Placebo (UE Rate pro 100 Patientenjahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lymphopenie (7,94 vs. 1,06) ○ Rückenschmerz (3,27 vs. 2,43) ○ Bronchitis (1,70 vs. 1,12) ○ Leukopenie (1,31 vs. 0,40) ○ Angst (1,12 vs. 0,60) ○ Herpes zoster (0,83 vs. 0,20) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Nebenwirkungen sind patientenrelevant und vergleichbar mit anderen MS-Therapien. Es wird vom pU kein Zusatznutzen beansprucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerwiegende UE (SUE) <p>Im CHMP Assessment Report zu Mavenclad® (2017) (18) wurden SUE unter 3,5 mg/kg Cladribin im Vergleich zu Placebo vermehrt gefunden:</p> <p>Lymphopenie, schwere Infektionen und Malignome. Die absoluten Zahlen waren jedoch niedrig. Es wird vom pU kein Zusatznutzen beansprucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • spezifische UE <p>Entsprechend dem CHMP Assessment Report zu Mavenclad® (2017) (18) besteht eine Ungleichheit in der Anzahl maligner Erkrankungen zwischen Patienten, die mit Cladribin oder Placebo behandelt wurden. In der CLARITY- und der ORACLE-Studie wurden maligne Erkrankungen festgestellt: insgesamt fünf bei 636 Patienten (0,79 %) in der 3,5 mg/kg Cladribin-Gruppe (3 in CLARITY und 2 in ORACLE), zwei bei 658 Patienten (0,30 %) in der 5,25 mg/kg Gruppe (2 in CLARITY und 0 in ORACLE), aber keine bei den 641 Patienten in der Placebo-Gruppe.</p> <p>Als Ursache für die Ungleichheit wird eine niedrige Rate in der Placebo-Gruppe diskutiert, aber als letztlich nicht gesichert angesehen (18;20).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbruch aufgrund von UE <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter Cladribin selten, nicht signifikant höher als unter Placebo. Therapieabbrüche unter Fingolimod in den FREEDOMS-Studien wurden nicht berichtet, ein Vergleich war somit unmöglich. Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle <p>Die Beurteilung der Todesfälle unter Behandlung mit Cladribin sollte alle bekannten Studien berücksichtigen. Die Erfassung der Populationen der Post-hoc-Analysen der Studien CLARITY und CLARITY EXTENSION reicht für eine Risiko-Nutzen-Analyse nicht aus.</p> <p>Im CHMP Assessment Report zu Mavenclad® (2017) (18) werden insgesamt 24 Todesfälle berichtet, davon 19 für Cladribin-behandelte Patienten und fünf unter Placebo. Bei vier Todesfällen wird ein Zusammenhang mit der Cladribin-Behandlung für möglich gehalten: je ein Fall von Tuberkulose, Gallengangkarzinom, Pyrexie und hepatischer Enzephalopathie.</p> <p>Ein vieldiskutiertes Phänomen stellt das erhöhte Malignitätsrisiko im Verum-Arm der CLARITY-Studie dar. Ein Gesichtspunkt ist die außergewöhnlich niedrige Malignitätsrate im Placebo-Arm, welche die Diskrepanz verstärkt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist hier keine definitive Aussage zu machen, auch wenn sekundäre Malignität sicher eine potenzielle Nebenwirkung des Wirkprinzips sein könnte. Eine Netzwerkmetaanalyse im Ver-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleich mit anderen DMD bezogen auf die Malignitätsraten und auf die Allgemeinbevölkerung ergab weder Auffälligkeiten, noch erhöhte Inzidenzen oder veränderte Malignitätsmuster (20).</p> <p>Insgesamt wird ein Zusatznutzen für Cladribin bezüglich des Schadens in keinem der Endpunkte gezeigt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9, 14, 16</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme des IQWiG festgestellt, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur ZVT vor für</p> <p>(a) Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1) und für</p> <p>(b) Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3).</p> <p>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dieser Bewertung des IQWiG ist zuzustimmen.</p> <p>(c) Für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) wird ein indirekter Vergleich mit Fingolimod vorgelegt. Aus einer Post-hoc-Analyse der CLARITY-Studie wird eine Teilpopulation von insgesamt 102 Teilnehmern identifiziert. Davon erhielten 46 Teilnehmer Cladribin und 56 Teilnehmer ein Placebo. Für Fingolimod werden Daten der entsprechenden Teilpopulation aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II herangezogen (21;22): n = 249 Fingolimod und n = 257 Placebo. Die Publikation Devonshire et al. 2012 (22)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enthält eine weitere Analyse, die ausschließlich auf Daten aus der FREEDOMS-Studie basiert (n = 84 Fingolimod und n = 80 Placebo).</p> <p>Das IQWiG bemängelt an dem indirekten Vergleich von Cladribin mit Fingolimod, dass nur für Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression über drei und sechs Monate und neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen) Daten vorliegen. Es konnte auch kein Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen vorgenommen werden. Diese Kritik des IQWiG ist gerechtfertigt.</p> <p>Mögliche unerwünschte Wirkungen von Cladribin, u. a. Lymphopenie, schwere Infektionen, Krebserkrankungen, sind so ernst, dass eine fundierte Beurteilung eine ausreichend große Zahl von Patienten voraussetzt. Die oben genannten Teilpopulationen sind für eine Nutzen-Risiko-Analyse bei Weitem zu gering.</p> <p>Die Zweifel des IQWiG an der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Zeit seit Diagnosestellung, Gesamtvolumen der T2-Läsionen und jährliche Schubrate) sind gerechtfertigt. Die geringe Schubrate der in die CLARITY-Studie eingeschlossenen Patienten wurde bereits im CHMP Assessment Report zu Mavenclad® (2017) (18) angemerkt.</p> <p>Ein Zusatznutzen im Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit oder Lebensqualität lässt sich auch für diese Fragestellung nicht belegen; die AkdÄ stimmt der Beurteilung des IQWiG zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Die klinischen und neuroradiologischen Daten der CLARITY-Studie legen nahe, dass Cladribin zu den wirksamen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung der MS zählt.</p> <p>Eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 67 % gegenüber Placebo bei den Patienten mit hochaktiver RRMS liegt im Rahmen der beobachteten Schubratenreduktion von Fingolimod und Natalizumab; die Reduktion der nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression betrug 82 % in dieser Population (14;23).</p> <p>Der pU legt keinen direkten Vergleich mit anderen moderat oder stark wirkenden krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zur Behandlung der MS vor. Die vorliegenden indirekten Vergleiche entsprechen nicht den methodischen Anforderungen für eine Beurteilung des Zusatznutzens (18;24;25).</p> <p>Angesichts der noch ungenügend untersuchten Sicherheit im Vergleich zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien und einem deutlichen Trend zu erhöhter Wirksamkeit bei Patienten mit hochaktiver MS, wurde Cladribin ausschließlich für die Indikation hochaktive MS zugelassen.</p> <p>Der endgültige Stellenwert von Cladribin in der Basis- und Eskalationstherapie lässt sich aufgrund der fehlenden Daten noch nicht endgültig beurteilen.</p> <p>Eine Besonderheit von Cladribin ist das orale Applikationschema: körperlsgewichtsabhängige Gabe jährlich an vier oder fünf aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweiligen Behandlungsjahres. Dieses ist vermutlich für Patienten weniger belastend als die tägliche Einnahme oder häufig zu wiederholende parenterale Applikationen und könnte die Adhärenz verbessern. Dieser potenzielle Vorteil ist allerdings nicht durch vergleichende Studien belegt.</p> <p>Ungeklärt ist die Frage, ob eine Cladribin-Therapie nach vier Jahren fortgesetzt werden kann – und falls nicht, welche andere Therapie angeschlossen werden kann.</p> <p>Der pU nimmt für Patienten der Fragestellungen 1 und 2 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT an, da ein bestehender therapeutischer Bedarf in den Zielpopulationen adressiert werde. Hierzu liegt aber keine Evidenz vor, und die ungeklärte Situation der Sicherheit und der Nutzen-Risiko-Bewertung von Cladribin sind nicht berücksichtigt.</p> <p>Obwohl Cladribin eine Erweiterung des Therapiespektrums darstellen könnte, ist bei der gegenwärtigen Datenlage der Beurteilung des IQWiG zuzustimmen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an und sieht für alle drei vom G-BA festgelegten Fragestellungen keinen Beleg für einen Zusatznutzen für Cladribin gegenüber der jeweiligen ZVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2e Leitlinie - Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Kapitel: Entzündliche und erregungsbedingte Krankheiten. Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030/050. Stand. Januar 2012, Ergänzung August 2014.
2. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18.
3. Holstiege J: Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_2.pdf. Berlin, 7. Dezember 2017.
4. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D: [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. Nervenarzt 2014; 85: 990-998.
5. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung". Stand: Mai 2017.
6. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Rebif® 22 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Dezember 2017.
7. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Extavia® 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Dezember 2015.
8. Teva GmbH: Fachinformation "Copaxone® 20 mg/ml: Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2016.
9. Genzyme Therapeutics Ltd: Fachinformation "Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Dezember 2017.
10. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln". Stand: November 2017.
11. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Aubagio® 14 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2017.
12. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W et al.: Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? Mult Scler Relat Disord 2016; 8: 35-44.
13. Summers M, Fisniku L, Anderson V et al.: Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. Mult Scler 2008; 14: 197-204.
14. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.:ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol 2018; 25: 215-237.
15. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.

16. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Doc. Ref. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Stand: 16. November 2006, in Kraft getreten: 01. Juni 2007.
17. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Gilenya® (Fingolimod). Neue Arzneimittel 2011-021 vom 05.07. 2011.
18. European Medicines Agency (EMA): Mavenclad® - Cladribin: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004230/WC500234563.pdf (letzter Zugriff: 8. März 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004230/0000, EMA/435731/2017. London, 22. Juni 2017.
19. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M et al.: Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018; 24: 222-226.
20. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR et al.: No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e158.
21. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL: Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1687-1691.
22. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW et al.: Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 420-428.
23. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S et al.: Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2017: 1352458517727603.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 600 Cladribin (Multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-62 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2155/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-312.pdf (letzter Zugriff: 31. Januar 2018). Köln, Stand: 11. Januar 2018.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta493> (letzter Zugriff: 21. März 2018). London, 6. Dezember 2017.