

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Teriflunomid**  
**Neues Anwendungsgebiet: schubförmig  
remittierende Multiple Sklerose, 10–17 Jahre**

Berlin, den 22. November 2021

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet schubförmig remittierende Multiple Sklerose, 10–17 Jahre) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1228

Auftrag: A21-96, Version 1.0, Stand: 28.10.2021:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Teriflunomid-D-700.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5002/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Teriflunomid-D-700.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2021-08-01-D-700:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/719/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte .....</b>	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte.....</b>	<b>5</b>
Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie .....	5
Bewertung der AkdÄ .....	5
Studie TERIKIDS .....	6
Bewertung der AkdÄ .....	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	7
Fragestellung 1 .....	7
Fragestellung 2.....	7
Literaturverzeichnis.....	7

## **TEIL 1: Allgemeine Aspekte**

### **Einleitung**

Die pädiatrische Multiple Sklerose (MS) ist eine seltene Erkrankung und beginnt bei 98 % der Patienten mit einem schubförmigen Krankheitsverlauf. Im Erwachsenenalter stellen die Patienten sich häufig mit höheren Rückfallraten und einer größeren Läsionslast vor. Aufgrund des früheren Krankheitsbeginns treten irreversible Behinderung und sekundäre Progression oft in einem früheren Alter auf als erst bei im erwachsenen Alter diagnostizierten MS-Patienten. Weltweit sind ca. 30.000 Kinder und Jugendliche betroffen. In den ersten Erkrankungsjahren imponiert bei pädiatrischen Patienten eine im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten höhere Schubaktivität. 10 bis 15 Jahre nach anfänglich schubförmigem Verlauf gehen etwa 30–50 % der Patienten in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf (SPMS) mit oder ohne weitere Schübe über; nach mehr als 20 Jahren beträgt die Häufigkeit dieser Verlaufsform sogar bis zu 90 %. Pädiatrische MS-Patienten weisen mehr Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate auf als erwachsene MS-Patienten. Da die Rückbildung der Symptome nach einem Schub aber schneller und vollständiger ist, steigt der Behinderungsgrad langsamer an (1).

### **Arzneimittel**

Teriflunomid war bisher zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Im Verfahren zur Nutzenbewertung sah der G-BA für Teriflunomid einen Zusatznutzen für diese Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) als nicht belegt an (2). Seit 2021 ist Teriflunomid jetzt auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS zugelassen (3). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, S. 5]

**Tabelle 1:** Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teriflunomid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Kinder und Jugendliche ≥ 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 ≥ 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.  
RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose

### Bewertung der AkdÄ

Die Unterscheidung in zwei Anwendungsgebiete ist für die AkdÄ adäquat und dem Versorgungskontext angemessen.

Die ZVT entspricht bei beiden Fragestellungen der jeweiligen Zulassung der Wirkstoffe und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (4).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der vom G-BA festgelegten ZVT. Er legt aber keine randomisierten direkten Vergleiche von Teriflunomid mit Interferon (IFN) beta, Glatirameracetat oder Fingolimod (bei hochaktiver RRMS) vor. Der pU führt auch keine Recherche nach Studien durch, die sich ggf. für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator eignen könnten. Insgesamt beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Für IFN beta und Glatirameracetat liegen aber ebenfalls keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vs. Placebo bei RRMS vor. Die Zulassung wurde auf Basis von Beobachtungsstudien erteilt. Fingolimod ist bei hochaktiver RRMS nicht mit Placebo in einer RCT verglichen worden; der Zulassung liegt ein Vergleich mit IFN beta zugrunde. Ausreichende Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich sind somit nicht vorhanden.

Grundsätzlich würde verfahrensmäßig noch die Möglichkeit bestehen zu prüfen, ob ein sogenannter Evidenztransfer im Rahmen dieser Nutzenbewertung gerechtfertigt ist

(Übertragung der Daten von Erwachsenen mit RRMS auf Kinder von 10–17 Jahren mit RRMS). Der pU verfolgt diese Option nicht.

Für Dimethylfumarat laufen aktuell noch zwei RCT vs. IFN beta, von denen eine (5) im September 2025 abgeschlossen werden soll, die zweite Studie wurde beendet (6). Ergebnisse liegen jedoch bisher noch nicht vor. Dimethylfumarat ist somit bisher bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.

### **Studie TERIKIDS**

Die vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studie TERIKIDS ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie (Phase-III-Studie), an der 166 pädiatrische Patienten mit RRMS (medianer EDSS-Wert von 1,5) im Alter von 10 bis 17 Jahren (Randomisierung 2:1) in 22 Ländern weltweit teilgenommen haben. Die Studie bestand aus einer Screeningphase (bis zu vier Wochen), gefolgt von einer doppelblinden Behandlungsphase (bis zu 96 Wochen nach Randomisierung). Sie ist Basis der Zulassung von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen mit RRMS. Teriflunomid verringerte das Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs (primärer Endpunkt) nicht signifikant um 34 % im Vergleich zu Placebo (mediane Zeit: 75,3 vs. 39,1 Wochen; Hazard Ratio [HR] 0,66 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,39–1,1);  $p = 0,29$ ). In einer vorgeplanten Sensitivitätsanalyse reduzierte Teriflunomid das kombinierte Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs oder einer hohen MRT-Aktivität signifikant um 43 % (mediane Zeit: 72,1 vs. 37,0 Wochen; HR 0,57 (95 % CI 0,37–0,87);  $p = 0,04$ ).

Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war in der Teriflunomid-Gruppe und der Placebo-Gruppe ähnlich (88,1 % vs. 82,5 % bzw. 11,0 % vs. 10,5 %). Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Zu den Nebenwirkungen, die in der Teriflunomid-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe berichtet wurden, gehörten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Alopezie, Parästhesien, Bauchschmerzen und eine erhöhte Kreatinphosphokinase. In der doppelblinden Phase wurden bei 1,8 % (2/109) der mit Teriflunomid behandelten Patienten Fälle von Pankreatitis im Vergleich zu keinem in der Placebo-Gruppe berichtet. Bei pädiatrischen Patienten, die in der offenen Phase mit Teriflunomid behandelt wurden, wurden zwei weitere Fälle von Pankreatitis sowie ein Fall von schwerer akuter Pankreatitis (mit Pseudopapillom) berichtet (3;7;8).

### **Bewertung der AkdÄ**

Die Studie TERIKIDS ist aufgrund eines fehlenden Vergleichs gegenüber den für die beiden Fragestellungen vom G-BA festgelegten ZVT nicht geeignet einen Zusatznutzen nachzuweisen. Sie wird von der AkdÄ daher übereinstimmend mit dem pU und dem IQWiG für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zudem lässt die durch die Studie nicht erbrachte statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunkts gegenüber Placebo einen Zusatznutzen gegenüber den bisher etablierten krankheitsmodifizierenden Therapien als fraglich erscheinen. Ein geringerer Nutzen von Teriflunomid gegenüber der jeweiligen ZVT kann nicht ausgeschlossen werden. [Dossier pU, Modul 4B, S. 59]

Für Kinder und Jugendliche ist ein Nutzen der vom pU propagierten Therapieadhärenz der oralen Gabe von Teriflunomid gegenüber der parenteralen Applikation anderer in der Indikation zugelassener Wirkstoffe durch Studien bisher nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pU hat für die Fragestellungen 1 und 2 keine Daten für die Bewertung des Nutzens von Teriflunomid in der Indikation „Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit RRMS“ vorgelegt. Die AkdÄ sieht daher für beide Fragestellungen übereinstimmend mit dem IQWiG einen Zusatznutzen für Teriflunomid gegenüber der jeweiligen ZVT als nicht belegt an.

### Fazit

#### **Fragestellung 1**

Die AkdÄ sieht für Teriflunomid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen  $\geq 10$  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, einen **Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als **nicht belegt** an.

#### **Fragestellung 2**

Die AkdÄ sieht für Teriflunomid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen **Zusatznutzen** gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT als **nicht belegt** an.

### Literaturverzeichnis

1. Stark W, Gärtner J: Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2019; 167: 282-291.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Teriflunomid: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>; [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20\\_Geltende-Fassung\\_Teriflunomid\\_D-078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Berlin, 20. März 2014.
3. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Aubagio® 7 mg, 14 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050LGI\\_S2e\\_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte\\_Erkrankungen\\_2021-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand: 17. Februar 2021.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853> (Phase 3 efficacy and safety study of BG00012 in pediatric subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (CONNECT)). Letzter Zugriff: 9. November 2021.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579681?term=BG00012&cond=Multiple+Sklerosis%2C+Relapsing-Remitting&draw=2&rank=1> (Study assessing cognition in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with BG00012 (StarTec)). Letzter Zugriff: 9. November 2021.

7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (Aubagio®): Modul 4B: Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021\\_07\\_16\\_Modul4B\\_Teriflunomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5001/2021_07_16_Modul4B_Teriflunomid.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). Stand: 16. Juli 2021.
8. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® – Teriflunomid: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 9. November 2021). EMA/CHMP/289596/2021, Procedure No. EMEA/H/C/002514/X/0031/G. Amsterdam, 22. April 2021.