

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: A20-60

Titel: Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin www.akdae.de
11.05.2023
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Zielsetzung

Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 16.07.2020 lautet „Vergleichende Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)“ und weiter in der Konkretisierung „...unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen erfolgen bei: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT). Als patientenrelevante Endpunkte sind insbesondere Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen zu berücksichtigen.“

Der Auftrag wurde am 19. November 2021 um die „Wirkstoffe Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod“ erweitert, die Auftragskonkretisierung blieb dabei unverändert.

Das IQWiG führt eingangs aus, dass aufgrund der hohen Individualität der Krankheitsverläufe bei der Multiplen Sklerose (MS) verschiedene Therapiestrategien denkbar sind und leitet daraus vier Fragestellungen ab: 1. Eskalationstherapie vs. Basistherapie, 2. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie, 3. Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation und 4. Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie.

Das IQWiG begrenzt die Fragestellung 1 auf Vergleiche bei solchen Patientinnen und Patienten, bei denen zu Studienbeginn von einer anderen Basistherapie auf diejenige Basistherapie gewechselt wurde, die dann mit einer der Eskalationstherapien verglichen wurde.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Wie das IQWiG ausführt, gehören Eskalationen und Deeskalationen der Therapie je nach dem individuellen Verlauf zum üblichen Vorgehen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit MS. Allerdings beinhaltet der Auftrag des G-BA nicht den Vergleich von verschiedenen Therapiestrategien, sondern nur von den genannten Wirkstoffen untereinander. Auch ein Vergleich von Eskalationstherapie vs. Basistherapie ist nicht Inhalt des G-BA-Auftrags. Beim Auftrag geht es allein um einen Vergleich der Wirkstoffe Alemtuzumab, Dimethylfumarat (DMF), Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Teriflunomid, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod untereinander bei hochaktiver MS, unabhängig von der Strategie, in der sie eingesetzt werden.

De facto läuft die Bewertung des IQWiG auch auf die Vergleiche der genannten Wirkstoffe untereinander „innerhalb einer Therapiestrategie“ hinaus (lt. Fragestellungen 4, Eskalation auf einen der Wirkstoffe wegen unzureichender Wirkung eines Basismittels), da zu den Fragestellungen 2 und 3 keine Studien zu finden waren und die einzige für Fragestellung 1 gefundene Studie (Alemtuzumab vs. Interferon beta 1a) im Rahmen eines Vergleichs von Wirkstoffen im Sinne der Fragestellung 4 abgehandelt wird. Die Ergebnisse letzteren Vergleichs sind nach Auffassung der AkdÄ aber nicht für das Fazit im Sinne des G-BA-Auftrags relevant, da Alemtuzumab mit Interferon beta und nicht mit einem der vom G-BA genannten Wirkstoffen verglichen wird.

Methodik

Die Definition der hochaktiven RRMS beinhaltet auch solche Verläufe, die nur durch ≥ 9 neue oder vergrößerte Läsionen innerhalb der letzten zwölf Monate charakterisiert waren. Weitere Kriterien waren rein klinisch (≥ 1 Schub in den letzten zwölf Monaten oder ≥ 2 Schübe in den letzten 24 Monaten) sowie klinisch und bildgebend (≥ 1 Schub in den letzten zwölf Monaten und zusätzlich ≥ 3 neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder ≥ 1 neue T1-Gadolinium+-Läsion in einem Verlaufs-MRT).

Voraussetzung für zu berücksichtigende Studien war eine vollständige und angemessene Vortherapie in ausreichender und stabiler Dosierung mit Interferon beta, Glatirameracetat, Teriflunomid oder DMF über drei bis sechs Monate. Die Beobachtungsdauer sollte möglichst ≥ 24 Monate betragen. Es sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt werden.

Neben direkten Vergleichen sollten auch adjustierte indirekte Vergleiche sowie Netzwerk-Metaanalysen von relevanten RCT in die Bewertung eingehen, soweit solche jeweils aus methodischen Gründen (Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt) möglich waren. Die Kriterien für diese Annahmen (IQWiG-Vorbericht Seite 64 ff.) erscheinen adäquat.

Es sollten ausschließlich patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden, und zwar: Gesamtmortalität; bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit Schub); Behinderung (Behinderungsprogression anhand der Expanded Disability Status Scale (EDSS), Schweregrad anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Gehfähigkeit anhand des 6-Minute-Walk-Test); Fatigue; Sehstörungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE); progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML); schwerwiegende Infektion, Neoplasie oder Autoimmunerkrankung.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Ob rein bildgebende Kriterien für die Diagnose einer hochaktiven RRMS ausreichen, erscheint zweifelhaft (siehe auch unter „weitere klinische Aspekte“). Es war offenbar das Ergebnis der Anhörung zum Berichtsplan, diese mit aufzunehmen. In den (allen?) Zulassungsstudien zu den Wirkstoffen war eine Diagnose allein durch Bildgebung erlaubt/möglich.

Die Anforderungen und Kriterien, welche Studien für die weitere Betrachtung relevant sind (RCT, ausreichende Vortherapie, Dauer, berichtete Endpunkte, ausreichende Daten zur Abgrenzung der Subgruppen mit hochaktiver MS) erscheinen plausibel.

Die Literaturrecherche stützte sich maßgeblich auf die Angaben der pharmazeutischen Unternehmer (pU) und wurde vom IQWiG nur selektiv überprüft, aber nicht in systematischer Form komplett unabhängig durchgeführt. Die Gefahr, relevante Studien nicht erkannt zu haben, erscheint aber gering.

Ergebnisse

Für die zehn zu bewertenden Wirkstoffe gilt (Kriterien für die Studien siehe unten):

- Zu Natalizumab liegt keine relevante Studie vor.
- Direkte randomisierte Vergleiche liegen nur für Teriflunomid vs. Ofatumumab (2) sowie Teriflunomid vs. Ponesimod (1) vor.
- Zu Teriflunomid (2), DMF (2), Cladribin (1) und Fingolimod (1) liegen relevante Studien vs. Placebo vor, zu Ocrelizumab (2), Ozanimod (1) und Alemtuzumab (1) liegen relevante Studien vs. Interferon beta-1a.
- Ocrelizumab, Ozanimod und Alemtuzumab können grundsätzlich über einen adjustierten indirekten Vergleich mit Interferon beta-1a als Brückenkomparator verglichen werden (IQWiG-Vorbericht Abbildung 1, Seite 17).
- Die Wirkstoffe Teriflunomid, Ofatumumab, Ponesimod, DMF, Cladribin und Fingolimod können grundsätzlich im Rahmen einer Netzwerkmetanalyse mit Teriflunomid und Placebo als zwei Knoten (sog. Anker) miteinander verglichen werden, wobei das Netzwerk direkte und indirekte Vergleiche beinhaltet (IQWiG-Vorbericht Abbildung 1, Seite 17).

Da für Ocrelizumab und für DMF von den pU nicht die nötigen Informationen (z. B. zu den bei hochaktiver RRMS interessierenden Subgruppen oder zu Endpunkten) aus den identifizierten Studien bereitgestellt wurden, konnten zu diesen Wirkstoffen keine Aussagen getroffen werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Die Entscheidung, Ocrelizumab und DMF von der Bewertung komplett auszuschließen, weil vom pU notwendige Studiendaten zu der zu bewertenden Subgruppe hochaktive MS nicht bereit gestellt wurden, erscheint deshalb richtig.

Die Zulassungsstudien zu Natalizumab auszuschließen, ist somit ebenfalls richtig, da in diesen therapienaive bzw. seit sechs bis zwölf Monaten therapiefreie Patientinnen und Patienten untersucht wurden.

Die Ergebnisse zur Ähnlichkeit der Studienpopulationen und -charakteristika sind in A9.1 des IQWiG-Vorberichts dargestellt. Die Annahme eines ausreichend ähnlichen Studienpools alle zehn Studien betreffend erscheint nachvollziehbar.

Die Prüfung der Homogenität (betrifft je zwei direkte Vergleiche von Teriflunomid mit Placebo bzw. Ofatumumab und zwei von Fingolimod mit Placebo) ergab nur für die beiden RCT mit Teriflunomid vs. Placebo Hinweise auf Heterogenität (IQWiG-Vorbereicht Tabelle 17, Seite 112), da nur die Endpunkte jährliche Krankheitsschübe und Abbruch wegen UE betrachtet wurden. Eine relevante Verzerrung hierdurch wurde in Sensitivitätsanalysen als unwahrscheinlich bewertet.

Für die Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse von direkten und indirekten Vergleichen innerhalb eines Netzwerks sind sog. geschlossene Schleifen notwendig, die hier im Studienpool nicht vorlagen. Eine Überprüfung der Konsistenz war damit nicht möglich, was die Ergebnissicherheit aller Vergleiche aus der Netzwerk-Metaanalyse herabsetzt.

Ergebnisse für die Wirkstoffvergleiche

Die Ergebnisse für die Vergleiche aller zu bewertender Wirkstoffe untereinander und zu allen untersuchten patientenrelevanten Endpunkten sind in Tabelle 7 des IQWiG-Vorberichts (Seite 33, Landkarte der Beleglage) dargestellt. Es ist zu erkennen, dass im Rahmen der indirekten Vergleiche wie auch der Netzwerk-Metaanalyse mit wenigen Ausnahmen (jeweils kein Anhaltspunkt für Vor- oder Nachteile einer der Wirkstoffe für 1. Fingolimod vs. Ofatumumab bez. jährliche Schubrate, bestätigte Schübe, Behinderungsprogression und SUE sowie 2. Fingolimod vs. Teriflunomid bez. bestätigte Schübe, Behinderungsprogression und SUE) grundsätzlich keine Vergleiche möglich waren, da – aus verschiedenen Gründen – die Datenbasis nicht ausreichend war.

Aussagen zum Vergleich der zu bewertenden Wirkstoffe untereinander waren im Wesentlichen nur für Arzneimittel möglich, für die direkte Vergleiche vorlagen, konkret für Teriflunomid vs. Ozanimod und Teriflunomid vs. Ponesimod – und im Rahmen dieser direkten Vergleiche auch nur für einen Teil der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte. Im Detail kommt das IQWiG zu folgenden Schlüssen:

Ofatumumab ist Teriflunomid in den Endpunkten jährliche Schubrate überlegen (Hazard Ratio (HR) 0,46; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,33–0,64; IQWiG-VorberichtTabelle 19, Seite 118) sowie bei der Rate bestätigter Schübe (HR 0,61; 95 % CI 0,64–0,80; IQWiG-VorberichtTabelle 23, Seite 124), der Progression (HR 0,48; 95 % CI 0,27–0,84. IQWiG-Vorbericht Tabelle 27, Seite 129) und der Rate an Abbrüchen wegen UE (HR 0,32; 95 % CI 0,13–0,78; IQWiG-Vorbericht Tabelle 43, Seite 152). Bei den Endpunkten Schwere der Behinderung nach MSFC (mittlere Differenz (MD) –0,01; 95 % CI –0,10 bis 0,07; IQWiG-Vorbericht Tabelle 31, Seite 134), Gehfähigkeit (MD 0,57; 95 % CI –0,35 bis 1,48; IQWiG-Vorbereicht Tabelle 32, Seite 135) und SUE (HR 0,88; 95 % CI 0,51–1,51; IQWiG-Vorbericht Tabelle 40, Seite 146) finden sich keine Unterschiede. Die Ergebnisse sind für die direkten Vergleiche und auch im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse numerisch jeweils weitgehend identisch. Als Ergebnissicherheit ergibt sich jeweils ein Hinweis.

Für alle anderen Endpunkte ist mangels geeigneter Daten keine Aussage möglich.

Für Ponesimod ergibt sich gegenüber Teriflunomid ein Anhaltspunkt für Überlegenheit in dem Endpunkt jährliche Schubrate (HR 0,45; 95 % CI 0,22–0,92; IQWiG-Vorbereicht Tabelle 19, Seite 119) und ein Anhaltspunkt für Unterlegenheit im Endpunkt Abbruch wegen UE (HR 4,77; 95 % CI 1,06–21,52; IQWiG-Vorbericht Tabelle 43, Seite 152). Bei folgenden Endpunkten ergibt sich kein Unterschied: bestätigte Schübe (HR 0,61; 95 % CI 0,35–1,09; IQWiG-Vorbericht Tabelle 23, Seite 124), Progression (HR 0,17; 95 % CI 0,02–1,34; IQWiG-Vorbericht Tabelle 27, Seite 129), Schwere der Behinderung nach MSFC (MD 0,12; 95 % CI –0,02 bis 0,25; IQWiG-Vorbericht Tabelle 31, Seite 134), Gehfähigkeit (MD –0,46; 95 % CI –1,31 bis 0,40; IQWiG-Vorbericht Tabelle 32, Seite 135), Lebensqualität (verschiedene Schwellen, IQWiG-Vorbericht Tabelle 37, Seite 142) und SUE (HR 1,63; 95 % CI 0,41–6,44; IQWiG-Vorbericht Tabelle 40, Seite 146). Die Ergebnisse sind auch hier für die direkten Vergleiche und für die im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse ebenfalls weitgehend identisch. Für alle anderen Endpunkte ist mangels Daten keine Aussage möglich.

Das IQWiG kommt in der Gesamtschau zum Schluss, dass sich bei dem Vergleich von Ofatumumab vs. Teriflunomid ausschließlich Hinweise zum Vorteil von Ofatumumab (in den Endpunkten bestätigte jährliche Krankheitsschübe, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub, bestätigte Behinderungsprogression, Abbruch wegen UE) ergeben, woraus ein Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab vs. Teriflunomid resultiert. Für Ponesimod vs. Teriflunomid zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Endpunkt bestätigte jährliche Krankheitsschübe, aber auch ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ponesimod im Endpunkt Abbruch wegen UE. In der Gesamtschau wird dies als ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ponesimod gewertet.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anmerkungen der AkdÄ

Die Interpretation der statistischen Ergebnisse ist nach Ansicht der AkdÄ plausibel. Die statistische Herangehensweise und Methodik ist standardgemäß. Für eine detailliertere Beurteilung müssten die Primärdaten vorliegen.

In der Gesamtschau bleibt neben den genannten Ergebnissen als Fazit jedoch vor allem die Feststellung, dass für einen umfassenden Vergleich der Wirkstoffe Alemtuzumab, DMF, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Teriflunomid, Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod untereinander zur Therapie von Erwachsenen mit hochaktiver RRMS nur eine unzureichende Datenbasis existiert. Die insgesamt wenigen Ergebnisse beruhen auf Daten zu Teilpopulationen der Zulassungsstudien, die zwischen 3 % und 86 % der Gesamtstudienpopulationen darstellten, für den überwiegenden Teil jedoch nur zwischen 3 % und 30 % (IQWiG-Vorbericht Tabelle 46, Seite 177).

Weitere klinische Aspekte

Anmerkungen der AkdÄ

1) Definition eines hochaktiven Krankheitsverlauf

Es wurde im Vorbericht auf die Anmerkungen aus den verschiedenen Stellungnahmen zum Berichtsplan auf die Definition eines hochaktiven Krankheitsverlaufs eingegangen. Dennoch bleibt die Definition nach Ansicht der AkdÄ unscharf. Zum einen werden Schubraten herangezogen. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass das Erkennen eines Schubes und damit die Schubrate nicht immer sicher funktioniert. Tendenziell ist die Bewertung von Schüben zwischen anamnestischen Schüben durch Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzten diskrepant (1).

Weiterhin wird eine erhebliche funktionelle Beeinträchtigung gefordert, ohne dass diese exakt definiert werden kann. Dabei wird als Beispiel der EDSS und funktionelle Systeme verwendet. Hier bleibt anzumerken, dass Symptome wie Kognition vom EDSS systematisch unterbewertet werden, auch wenn sie langfristig einen hohen Einfluss haben.

Im Weiteren wird der hochaktive Krankheitsverlauf anhand von MRT definiert. Hier bleibt anzumerken, dass auch diese Definition problembehaftet ist. Es gibt Empfehlungen zur Durchführung von MRT, die allerdings nicht oder nicht immer eingehalten werden (ein inhaltliches wie fachübergreifendes und somit fast fachpolitisches Problem). Gerade die Betrachtung älterer Studien wie z. B. von Natalizumab beinhalten andere und qualitativ schlechtere MRT-Verfahren als neuere Studien.

Eine allein auf MRT beruhende hochaktive Erkrankung wird durch das Auftreten von mindestens neun neuen MRT-Läsionen innerhalb eines Jahres definiert. In der Begründung wird auf die Fachinformation zu Cladribin und DMF verwiesen. In den Fachinformationen wird explizit hochaktiv als das Vorliegen von mindestens neun Läsionen definiert; allerdings müssen diese nicht zwingend neu sein. Somit ist diese Definition nicht korrekt.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

2) Abgrenzung RRMS und SPMS

Hierzu wird ausgeführt, dass die Diagnose sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) hauptsächlich aufgrund des Lebensalters und der Krankheitsdauer gestellt würde. Eine Definition, nach der die Diagnose SPMS aufgrund der Lebensdauer gestellt wird, ist der AkdÄ nicht bekannt. Es ist korrekt, dass ältere Patientinnen und Patienten häufiger eine SPMS haben als jüngere, das beruht aber eher auf der Krankheitsdauer.

Weiterhin wird ausgeführt, dass Patientinnen und Patienten mit Schüben im Rahmen einer SPMS der RRMS zugerechnet werden, „da die Zunahme der Behinderung an unvollständig remittierende Schübe gekoppelt sein könnte“. Dieses widerspricht den in den letzten Jahren publizierten Erkenntnissen, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit RRMS ein Großteil der Behinderung schubunabhängig erreicht wird (sogenannte PIRA: „Progression Independent of Relapse Activity“) (2).

3) Zuordnung der Wirkstoffe zu Basistherapie und Eskalationstherapie

Für Erwachsene mit hochaktiver RRMS existiert nur eine unzureichende Datenbasis. Die insgesamt wenigen Ergebnisse beruhen auf Daten zu Teilpopulationen der Zulassungsstudien, die zwischen 3 % und 86 % der Gesamtstudienpopulationen darstellten, für den überwiegenden Teil jedoch nur zwischen 3 % und 30 % (IQWiG-Vorbericht Tabelle 46, Seite 177).

Im IQWiG-Vorbericht werden die Wirkstoffe Teriflunomid und DMF den Eskalationstherapien zugerechnet, obwohl ausgeführt wird, dass diese sowohl seitens der Leitlinie als auch der Stellungnahme des Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose e. V. (KKNMS) den Therapien für einen milden Verlauf zugeordnet werden. Auch wenn zu diesem Kritikpunkt vom IQWiG Stellung genommen wird, bleibt die Zuordnung nicht verständlich. Sie wird vom IQWiG damit begründet, dass diese Wirkstoffe von der Zulassung auch Patienten mit einem hochaktiven Verlauf gegeben werden dürften. Wenn man sich darauf bezieht, dann sind auch die Interferone in dieser Indikation zugelassen, denn laut Fachinformation für Interferone sind diese nur für schubförmige MS zugelassen und somit ist eine hochaktive MS nicht ausgeschlossen.

Wenn Teriflunomid und DMF den Eskalationstherapien zugeordnet werden, widerspricht dies der Behandlungsrealität und verschlechtert somit die Aussagekraft des IQWiG-Vorberichts.

Wenn die Wirkstoffe den Eskalationstherapien zugeordnet werden, dann sollten auch die Studien dazu (z. B. Teriflunomid vs. Interferon beta-1a (TENERE Studie (3))) gleichwertig einfließen. Dies ist nicht geschehen, d. h. die Einteilung wurde nicht konsequent durchgehalten.

4) Nomenklatur bez. Basistherapie und Eskalationstherapie

Generell ist von dieser Art der Benennung abzuraten, da sie suggeriert, dass zwingend eine Therapie mit einer Basistherapie zu Beginn erfolgen muss. Das ist in der modernen MS-Therapie überholt.

5) Fragestellung

Es werden verschiedene Fragestellungen formuliert. Diese Fragestellungen sind sehr ungenau, denn es ist unklar, wie lange welche Therapie gegeben werden soll und ob ein Aussetzen der Therapie für eine kurze Zeit oder für immer gemeint ist.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

6) Patientenrelevante Endpunkte

Hier wird unter anderem der Parameter „schwerwiegende Neoplasie“ genannt. Es bleibt offen, wie eine „schwerwiegende Neoplasie“ definiert ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1, S. 3, 2. Absatz, 4. Zeile	<u>Anmerkung:</u> „Neu aufgetretene Läsionen...“. Die zweite Satzhälfte ist überflüssig und irreführend, da „nicht zwingend“ eine Minderheit bezeichnet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der zweite Satzteil kann weggelassen werden.
1, S. 6, 2. Absatz	<u>Anmerkung:</u> Der Einsatz von DMF und Teriflunomid als Eskalationstherapie entspricht kaum der klinischen Praxis. Diese Einschätzung wird auch in der Leitlinie vertreten (Wirksamkeitsklasse 1) (4).
2, S. 9	<u>Anmerkung:</u> Studien zur Deeskalation wären sicher sehr sinnvoll bei Patienten mit inaktiver MS. Es ist aber unklar, warum eine Deeskalation eine zu untersuchende Therapiestrategie bei hochaktiver MS trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie sein soll. Oder geht es hier um Deeskalation im Anschluss an eine Eskalation, die zu einer Stabilisierung (Inaktivität) der MS führte?
4, S. 13, letzter Absatz	Für Fragestellung 4 hätte auch Teriflunomid als Brückenkomparator verwendet werden können, da dieser Wirkstoff als Basistherapeutikum bzw. Wirkstoff der Wirksamkeitsklasse 1 zählt. Siehe auch Seite 6: "Zu den Basistherapeutika zählten dabei insbesondere Beta-Interferone und Glatiramacetat, aber auch Teriflunomid und Dimethylfumarat." Damit wäre eventuell ein indirekter Vergleich zwischen Ponesimod und Ofatumumab möglich.
4.2.2., S. 20	<u>Anmerkung:</u> Cladribin und Alemtuzumab werden nicht nur einmal jährlich gegeben, sondern Alemtuzumab im ersten Jahr an fünf Tagen, im zweiten Jahr an drei Tagen. Cladribin an bis zu zehn Tagen im ersten Jahr. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ...da diese Wirkstoffe sogenannte Intervalltherapien darstellen, die nur zu bestimmten Zeiten im Jahr gegeben werden und deren Wirkung über den Zeitpunkt der Gabe hinausreicht.
5, S. 49	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kommentiert die bis heute dürftige Studienlage im Hinblick auf Direktvergleiche zwischen den Therapeutika und schlägt pragmatische, insbesondere registerbasierte RCT vor. Dazu fordert das IQWiG die Finanzierung der hochpreisigen Studienmedikation. Die AkdÄ befürwortet ausdrücklich diesen Vorschlag und fordert ein langfristig angelegtes Programm zum Vergleich der MS-Therapie, das aus Bundesmitteln finanziert wird und nicht nur die Kosten der Medikation übernimmt, sondern auch die Koordination und methodische Begleitung der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Studien finanziert. Auch viele andere therapeutische Fragestellungen können nicht allein mit den von den pU gesponserten Zulassungsstudien beantwortet werden, sondern brauchen eine industrieunabhängige Finanzierung. Als Vorbild kann das italienische Modell dienen, das seit 2005 unabhängige Studien durch eine Abgabe der Arzneimittelindustrie von 5 % des jährlichen Marketingetats finanziert (5).
A3.1.1 S. 72–73	<u>Anmerkung</u> : Die Firma Biogen führt aus, dass DMF aus aktueller Sicht nicht für Patienten mit einer hochaktiven MS geeignet ist. Damit spiegelt sich die allgemeine Anmerkung zu der Zuordnung der Wirkstoffe wider.

Literaturverzeichnis

1. Schriefer D, Haase R, Ettle B, Ziemssen T: Patient- versus physician-reported relapses in multiple sclerosis: insights from a large observational study. Eur J Neurol 2020; 27: 2531-2538.
2. Lublin FD, Haring DA, Ganjgahi H et al.: How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain 2022; 145: 3147-3161.
3. Vermersch P, Czloukowska 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 2014; 20: 705-716.
4. Hemmer B. et al.: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_1680249551896.pdf (letzter Zugriff: 03. Mai 2023). Entwicklungsstufe S2e, AWMF-Registernummer: 030-050. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 1. Aktualisierung als Living Guideline, Version 6.0, Stand: November 2022.
5. <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/ricerca-clinica-indipendente>. Letzter Zugriff: 3. Mai 2023.