

IQWiG-Berichte – Nr. 600

**Cladribin
(multiple Sklerose) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-62
Version: 1.0
Stand: 27.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cladribin (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.11.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-62

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Henze, Praxisgemeinschaft (Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie), Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cladribin, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung

Keywords: Cladribine, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung	7
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	15
2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben	16
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	16
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien	16
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	17
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 3 B und 3 C, Abschnitt 3.1)	18

2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A, 4 B und 4 C)	18
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	18
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	18
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	19
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung	19
2.7.2.3.2	Studienpool	21
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	22
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	22
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	22
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	22
2.7.2.8.1	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	24
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	24
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	24
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	24
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	24
3	Kosten der Therapie	25
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis C, Abschnitt 3.2)	25
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	25
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A bis C, Abschnitt 3.3)	29
3.2.1	Behandlungsdauer	30

3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	39
Anhang A – Tabellen zum vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (Fragestellung 2).....		
		43
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		
		48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cladribin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose	3
Tabelle 3: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cladribin bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose	7
Tabelle 5: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 6: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	35
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)	43
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2 – relevante Studienarme)	45
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)	46
Tabelle 12: Endpunkte zur Morbidität in den Placeboarmen der placebokontrollierten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IFN- β	Interferon-beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	multiple Sklerose
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
SPMS	Secondary-progressive multiple Sclerosis (sekundär progrediente multiple Sklerose)
T1-Gd+-Läsion	T1-gewichtete Aufnahme mit / ohne Kontrastmittelgabe (Gadolinium)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cladribin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2017 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellung-

nahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cladribin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver, schubförmig verlaufender multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Verfahren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 2 dargestellt wird.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cladribin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 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-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 1 und 3 aus den möglichen Alternativen IFN-β 1a oder 1b und für Fragestellung 2 Fingolimod aus.

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

Ergebnisse für Fragestellung 1 und Fragestellung 3

Für Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1), sowie für Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3) liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) keine RCT zum direkten Vergleich von Cladribin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da der pU keine direkt vergleichende RCT identifizierte, führt er einen indirekten Vergleich von Cladribin versus Fingolimod mit Placebo als Brückenkomparator durch. Der Studienpool des pU umfasst die Studie CLARITY zum Vergleich von Cladribin mit Placebo. Für den Vergleich von Fingolimod mit Placebo identifiziert der pU die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II.

Für die Fragestellung 2 relevant sind nur Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Der pU legt für diese Patientengruppe Post-hoc-Analysen der Studie CLARITY vor. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 102 Teilnehmer. Davon erhielten 46 Teilnehmer Cladribin und 56 Teilnehmer ein Placebo. Für Fingolimod liegen Daten der relevanten Teilpopulation (aus den Studien FREEDOMS und FREEDOMS II) in den Publikationen Derfuss 2015 und Devonshire 2012 vor. Die Publikation Derfuss 2015 enthält Analysen der relevanten Teilpopulation auf Basis beider Studien, d. h. FREEDOMS und FREEDOMS II. In die Analysen gingen die Daten von insgesamt 506 Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studien ein (N = 249 Fingolimod und N = 257 Placebo). Die Publikation Devonshire 2012 enthält eine weitere Analyse, die ausschließlich auf Daten aus der Studie FREEDOMS basiert (N = 84 Fingolimod und N = 80 Placebo). Insgesamt bilden diese Patientinnen und Patienten die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation ab.

Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich von Cladribin mit Fingolimod Ergebnisse nur für Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression [über 3 Monate bestätigt], Behinderungsprogression [über 6 Monate bestätigt] und neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen) vor. Der pU leitet jedoch für keinen dieser Endpunkte einen Zusatznutzen für Cladribin ab.

Für die Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen legt der pU keine Daten vor, da für diese Endpunktkategorien in den herangezogenen Publikationen Derfuss 2015 und Devonshire 2012 keine Auswertungen aus den Studien FREEDOMS / FREEDOMS II vorliegen. Insbesondere fehlen somit für die Bewertung Daten zu Nebenwirkungen vollständig. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Therapieoptionen nicht möglich. Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind somit für Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Zudem ist die Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie CLARITY und der Studien FREEDOMS / FREEDOMS II fraglich.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist folglich nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Patientenpopulation in Fragestellung 2 abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Population nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich, dass ein Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle 3 relevanten Patientengruppen nicht belegt ist.

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

Tabelle 3: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
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-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver, schubförmig verlaufender multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Verfahren.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 3 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 3 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cladribin bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 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-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt für Fragestellung 1 und 3 aus den möglichen Alternativen Interferon-beta (IFN-β 1a oder 1b) und für Fragestellung 2 aus den möglichen Alternativen Fingolimod aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cladribin (Stand zum 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 19.12.2017)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 1 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte placebokontrollierte Studien

Der pU legt in seinem Dossier die placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY [3] und CLARITY EXTENSION [4] vor. Er zieht jeweils Analysen der relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose [RRMS], die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil diese Studien keine Kontrollgruppe aufweisen, in der die Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Cladribin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU. Dieser gibt zwar an, dass der Nachweis eines Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund fehlender Studien weder im direkten noch im indirekten Vergleich auf Basis von RCTs möglich sei. Dennoch leitet er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anhand der placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY [3] und CLARITY EXTENSION [4] ab (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cladribin (Stand zum 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.09.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 19.12.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.01.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.01.2018)

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie keine RCT zum direkten Vergleich von Cladribin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT identifiziert. Auch die Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich mit Fingolimod ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Vom pU vorgelegte placebokontrollierte Studien

Der pU legt in seinem Dossier die placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY [3] und CLARITY EXTENSION [4] vor. Er zieht jeweils Analysen der relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit RRMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Studienpool des pU für den indirekten Vergleich

Da der pU keine direkt vergleichende RCT identifizierte, führt er einen indirekten Vergleich nach Bucher [5] von Cladribin versus Fingolimod mit Placebo als Brückenkomparator durch.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Patientenpopulation in Fragestellung 2 abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet. Hierzu werden zunächst die vom pU herangezogenen Studien beschrieben.

Der Studienpool des pU für den indirekten Vergleich umfasst die Studie CLARITY zum Vergleich von Cladribin mit Placebo. Für den Vergleich von Fingolimod mit Placebo identifiziert der pU die Studien FREEDOMS [6] und FREEDOMS II [7].

Tabelle 9 und Tabelle 10 (im Anhang A) beschreiben die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II.

Studie zu Cladribin

Bei der CLARITY-Studie handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Diagnose der multiplen Sklerose sollte anhand der 2005 revidierten McDonald-Kriterien gestellt worden sein. Die Patienten sollten mindestens 1 dokumentierten Krankheitsschub im vergangenen Jahr erfahren haben. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine vorangegangene Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vor Studienbeginn war erlaubt, diese sollte jedoch nicht mehr in den 3 Monaten vor Studienbeginn durchgeführt worden sein. Zudem war eine fehlende Wirksamkeit von 2 oder mehr vorangegangenen krankheitsmodifizierenden Therapien (ausgenommen Therapieversagen aufgrund von Intoleranz) ein Ausschlusskriterium für den Studieneinschluss.

Die Studie war 3-armig ausgelegt. In 2 Behandlungsarmen erhielten die Patienten an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche 1 und 5 des jeweiligen Behandlungsjahres (Jahr 1 und 2) jeweils 1-mal täglich 3,5 mg/kg bzw. 5,25 mg/kg Cladribin (orale Gabe). Der Behandlungsarm mit 5,25 mg/kg Cladribin täglich wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da diese Dosierung nicht zugelassen ist [8]. Im 3. Behandlungsarm erhielten die Patientinnen und Patienten Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 96 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Schubrate nach 48 und 96 Wochen Behandlungsdauer, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, der Schweregrad der Behinderung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Es wurden insgesamt 870 Patientinnen und Patienten in die 2 relevanten Studienarme randomisiert (N = 433 in den Cladribin-Arm und N = 437 in den Placeboarm).

Der pU legt Post-hoc-Analysen der Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RMMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vor. Entsprechend der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) wurde eine hohe Krankheitsaktivität operationalisiert als mindestens 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen trotz verlaufsmodifizierender Therapie oder 2 Schübe im Jahr vor Studienbeginn trotz verlaufsmodifizierender Therapie. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 102 Teilnehmer. Davon erhielten 46 Teilnehmer Cladribin und 56 Teilnehmer ein Placebo. Diese Patientinnen und Patienten bilden die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation der Studie CLARITY ab.

Studien zu Fingolimod

Die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II waren multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Das Design der Studien war identisch. Eingeschlossen wurden jeweils erwachsene Patienten mit RRMS. Die Diagnose der multiplen Sklerose sollte anhand der 2005 revidierten McDonald-Kriterien gestellt worden sein. Die Patienten sollten mindestens 1 dokumentierten Krankheitsschub im vergangenen Jahr oder 2 dokumentierte Krankheitsschübe in den 2 vorangegangenen Jahren erfahren haben. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der EDSS sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Bezogen auf die Vorbehandlung mit IFN- β erfolgte die Einschränkung, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β erhalten hatten.

Beide Studien waren 3-armig ausgelegt. In jeweils 2 Behandlungsarmen erhielten die Patientinnen und Patienten 1-mal täglich 0,5 mg bzw. 1,25 mg Fingolimod (orale Gabe). Im 3. Behandlungsarm erhielten die Patienten 1-mal täglich ein Placebo. Für Fingolimod ist ausschließlich die Dosierung von 0,5 mg täglich zugelassen [9], daher werden die Behandlungsarme mit 1,25 mg Fingolimod täglich im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Behandlungsdauer betrug jeweils insgesamt 24 Monate.

In der Studie FREEDOMS wurden insgesamt 843 Patienten in die beiden relevanten Studienarme (N = 425 in den Fingolimod-Arm und N = 418 in den Placeboarm) randomisiert. In der Studie FREEDOMS II wurden insgesamt 713 Patienten in die beiden relevanten Studienarme (N = 358 in den Fingolimod-Arm und N = 355 in den Placeboarm) randomisiert.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die jährliche Schubrate, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, der Schweregrad der Behinderung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Für die vorliegende Fragestellung relevant sind nur Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz einer Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Daten der relevanten Teilpopulation liegen in den Publikationen Derfuss 2015 [10] und Devonshire 2012 [11] vor. Eine hochaktive RRMS wurde in beiden Publikationen

definiert als mindestens 1 Schub im Jahr vor Studienbeginn und zu Studienbeginn entweder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde T1-Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen oder mindestens genauso viele Schübe im Jahr vor Baseline wie im vorhergehenden Jahr. Die Publikation Derfuss 2015 enthält Analysen der relevanten Teilpopulation auf Basis von Daten aus beiden Studien, d. H. FREEDOMS und FREEDOMS II. In die Analysen gingen die Daten von insgesamt 506 Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studien ein (N = 249 Fingolimod und N = 257 Placebo). Die Publikation Devonshire 2012 enthält eine Analyse, die ausschließlich auf Daten aus der FREEDOMS-Studie basiert (N = 84 Fingolimod und N = 80 Placebo). Insgesamt bilden diese Patientinnen und Patienten die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation ab.

Begründung für die fehlende Eignung des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs

Keine Daten zu den Endpunktkategorien Nebenwirkungen, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich von Cladribin mit Fingolimod Ergebnisse nur für Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (jährliche Schubrate, Behinderungsprogression [über 3 Monate bestätigt], Behinderungsprogression [über 6 Monate bestätigt] und neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen) vor. Der pU leitet jedoch aus keinem dieser Endpunkte einen Zusatznutzen für Cladribin ab.

Für Endpunkte anderer Kategorien legt der pU keine Daten vor, da hierzu keine Auswertungen in den Publikationen Derfuss 2015 [10] und Devonshire 2012 [11] vorliegen. Insbesondere fehlen somit für die Bewertung Daten zu Nebenwirkungen vollständig. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Therapieoptionen nicht möglich. Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind somit für Aussagen zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen fraglich

Die Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studie CLARITY und der Studien FREEDOMS / FREEDOMS II ist fraglich:

- Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn unterscheiden sich zwischen den Studienpopulationen in Bezug auf die Merkmale Zeit seit Diagnosestellung sowie Gesamtvolumen der T2-Läsionen deutlich. Die Patienten der FREEDOMS- / FREEDOMS-II-Studien zeichnen sich durch eine kürzere Krankheitsdauer (ca. 9,5 Jahre in der Studie CLARITY vs. ca. 6,3 Jahre in den Studien FREEDOMS / FREEDOMS II) und ein deutlich geringeres Gesamtvolumen der T2-Läsionen (ca. 15 cm³ in der Studie CLARITY vs. ca. 6,3 cm³ in den Studien FREEDOMS / FREEDOMS II) aus (siehe Tabelle 11, Anhang A).
- Außerdem sprechen Unterschiede in den Ergebnissen der Placeboarme der eingeschlossenen Studien gegen eine Ähnlichkeit der Studien (siehe Tabelle 12, Anhang A). Dies betrifft insbesondere den Endpunkt jährliche Schubrate bei der Teilpopulation der

mit IFN- β vorbehandelten Patientengruppe. Subgruppenanalysen nach Vortherapie für Fragestellung 2 wurden vom G-BA empfohlen. Daten für diese Teilpopulation liegen nur aus der FREEDOMS-Studie (Devonshire 2012 [11]) vor. Die mit IFN- β vorbehandelte Patientengruppe der FREEDOMS-Studie wies eine fast doppelt so hohe jährliche Schubrate wie die Patientengruppe der CLARITY-Studie auf (0,37 im Placeboarm der Studie CLARITY vs. 0,63 im Placeboarm der Studie FREEDOMS) (siehe Tabelle 12).

- Auch für den Endpunkt Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Placeboarmen. Die Patientinnen und Patienten aus der FREEDOMS- und FREEDOMS-II-Studie zeigten im Vergleich zur Studie CLARITY eine mehr als doppelt so hohe Zunahme der neuen oder neu vergrößerten T2-Läsionen (3,91 im Placeboarm der Studie CLARITY vs. 9,58 in den Placeboarmen der Studien FREEDOMS / FREEDOMS II) (siehe Tabelle 12, Anhang A).

Insgesamt ist die Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen fraglich.

Zusammenfassung

Der pU hat keine direkt vergleichenden Studien mit Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind für Aussagen zum Zusatznutzen von gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Insgesamt liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin bei Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Cladribin ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU. Dieser gibt zwar an, dass der Nachweis eines Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund fehlender Studien im direkten Vergleich auf Basis von RCTs nicht möglich sei. Auch für die

von ihm im vorgelegten indirekten Vergleich herangezogenen Endpunkte gibt er an, dass ein Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fingolimod nicht nachgewiesen werden konnte. Dennoch leitet er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anhand der placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY [3] und CLARITY EXTENSION [4] ab (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose mit aufgesetzten Schüben

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cladribin (Stand zum 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 04.10.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.10.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cladribin (letzte Suche am 19.12.2017)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 3 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin bei Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Cladribin für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 3 keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage-- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
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-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1) und für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) jeweils einen nicht quantifizierbaren medizinischen Zusatznutzen beansprucht. Für Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3) beansprucht er keinen Zusatznutzen.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 3 B und 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A, 3 B und 3 C (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) und 3 (Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben) benennt der pU von den vom G-BA festgelegten Alternativen IFN- β 1a oder 1b als Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie) benennt der pU von den vom G-BA festgelegten Alternativen Fingolimod als Vergleichstherapie. Der pU folgt somit jeweils der Empfehlung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A, 4 B und 4 C)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellungen A bis C des pU sind, den Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu bestimmen. Fragestellung A des pU entspricht der Teilpopulation der noch nicht vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Fragestellung 1). Die Module 4 B und 4 C adressieren die Teilpopulation der vorbehandelten RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Fragestellung 2) bzw. die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3).

Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCTs erfolgen, wobei die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen soll. Werden keine direkten Vergleichsstudien mit den Einschlusskriterien gefunden, so wird nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der Intervention oder der Vergleichstherapie im Vergleich zu einem geeigneten Brückenkomparator gesucht, für die die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien gleichermaßen gelten.

Den Fragestellungen und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird gefolgt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Da für keine der 3 Fragestellungen relevante Daten

vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.2, 2.4.1 und 2.5.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für die direkten und indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs hat der pU separate bibliografische Recherchen für Fragestellung 1 zu IFN- β und Glatirameracetat durchgeführt sowie für Fragestellung 2 zu Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab.

Die Recherchen des pU für Fragestellung 2 sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Recherche des pU für Fragestellung 1 ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Der pU hat die Suche zur Indikation mit Suchblöcken zur RRMS stark eingeschränkt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [12,13] aus Reviews zur selben Indikation nicht gefunden, obwohl die Publikationen in diesen Datenbanken indexiert sind.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs hat der pU separate Suchen in Studienregistern für Fragestellung 1 zu IFN- β und Glatirameracetat sowie für Fragestellung 2 zu Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Cladribin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich (Fragestellung 2) ergab für den indirekten Vergleich auf der Seite von der Intervention Cladribin keine zusätzlich relevante Studie.

Für Fragestellung 2 ist die Informationsbeschaffung des pU zu Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Studien mit Fingolimod eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft. Es wurden neben der vom pU bereits vorgelegten FREEDOMS- und FREEDOMS-II-Studie keine weiteren Studien und keine weitere Publikation zu FREEDOMS und FREEDOMS II und der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation identifiziert.

Für Fragestellung 1 ist die Informationsbeschaffung des pU zu IFN- β und Glatiramacetat zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs aufgrund des beschriebenen Mangels bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert für Fragestellung 1 bis 3 jeweils keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU zieht für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils die placebokontrollierten Zulassungsstudien CLARITY [3] und CLARITY EXTENSION [4] zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin heran. Die Studie CLARITY ist bereits in Abschnitt 2.4.2 beschrieben. Studienteilnehmern, die die Studie CLARITY absolviert hatten, wurde ein Wechsel in die Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION angeboten. Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Cladribin oder Placebo zugeteilt. Der pU legt für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit RRMS die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) und Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit RRMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie) jeweils Analysen der relevanten Teilpopulationen vor.

Die vorgelegten Daten des pU sind zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cladribin nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil diese Studien keine Kontrollgruppe aufweisen, in der die Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden.

Indirekter Vergleich

Für Fragestellung 2 zieht der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo für die Bewertung heran. Hierzu schließt der pU auf der Seite von Fingolimod die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II ein. Auf der Seite von Cladribin schließt der pU die Studie CLARITY ein.

Die vorgelegten Studien sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Eine ausführliche Begründung dazu ist in Abschnitt 2.4.1 zu finden.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Modul 4 A, 4 B und 4 C des pU wurden keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden für Fragestellung 1 und 3 jeweils keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cladribin herangezogen.

Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien für Fragestellung 2 werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kann (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cladribin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cladribin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass mit der Informationsbeschaffung für Fragestellung 1 bis 3 jeweils keine direkt vergleichenden Studien gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert wurden.

Der pU beschreibt jedoch in Modul 4 A und 4 B (Fragestellung 1 und 2), dass zur Nutzenbewertung Daten der placebokontrollierten Zulassungsstudie CLARITY und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION vorliegen. Er verweist auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte in der CLARITY-Studie und der Verlängerungsstudie CLARITY EXTENSION und zieht diese beiden Studien zur Ableitung des Zusatznutzens von Cladribin heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, weil diese Studien keine Kontrollgruppe aufweisen, in der die Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden.

Der pU beschreibt in Modul 4 B (Fragestellung 2), dass der indirekte Vergleich zwischen Cladribin und Fingolimod anhand der Ergebnisse aus den Studien CLARITY, FREEDOMS und FREEDOMS II vorgenommen wurde und diese Studien ein geringes Verzerrungspotenzial aufweisen. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.4.1). Für Fragestellung 3 legt der pU keine Daten vor.

2.7.2.8.1 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A, 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Für Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, beansprucht der pU trotz fehlender Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cladribin. Dies begründet er damit, dass Cladribin in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation beitrage. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 wird nicht geteilt.

Fragestellung 2

Für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, beansprucht der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fingolimod. Er führt selbst aus, dass sich auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber Fingolimod kein

Zusatznutzen von Cladribin zeigt. Da Cladribin in einem erheblichen Maß zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs beitrage, sei ein Zusatznutzen dennoch gegeben. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 2 wird nicht geteilt.

Fragestellung 3

Für Patientinnen und Patienten mit SPMS und aufgesetzten Schüben beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von Cladribin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 3 wird geteilt. Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Cladribin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 2.6 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden für Fragestellung 1 und 3 keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cladribin eingesetzt.

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche für Fragestellung 2 befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der indirekte Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.4.1).

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cladribin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis C des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Cladribin als Erwachsene mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde [8].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Aufteilung der Zielpopulation in folgende Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)
- Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patientinnen und Patienten mit RRMS Bedarf besteht die Krankheitsaktivität zu verbessern. Für Patientinnen und Patienten mit SPMS besteht der Bedarf an neuen effektiven und spezifischen Therapien. Durch die orale Darreichung und das neue Dosierungsschema könnte Cladribin laut pU zu einer verringerten Schubrate und Läsionslast sowie einer Reduktion der Behinderungsprogression beitragen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Im Jahr 2014 hatten demnach 221 549 [14] Patientinnen und Patienten in der GKV eine gesicherte ambulante Diagnose aus mindestens 2 Quartalen der entsprechenden Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] G35-37).

Ausgehend von 221 549 GKV-Patientinnen und -Patienten ermittelt der pU über mehrere Schritte die GKV-Zielpopulation für die 3 Fragestellungen.

- 1) Zunächst wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose multiple Sklerose (MS) (ICD-10 G35) unter denen ermittelt, die der Krankheitsgruppe „multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ (ICD-10 G35-37) zugewiesen wurden. Dafür ermittelt der pU anhand der Statistik „Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes [15] einen Anteil von 94,06 % mit multipler Sklerose (ICD-10 G35) für das Jahr 2014 an der Gesamtzahl der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patientengruppe mit der Hauptdiagnose ICD-10 G35-37.
- 2) Basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2015 sind 1,23 % der Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 15 bis 17 Jahre [16] zuzuordnen. Aufgrund von Unsicherheit verwendet der pU eine Spanne für den Anteil der Erwachsenen von 98,77 % und 100 %.
- 3) In einem weiteren Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die an RRMS erkrankt sind (Fragestellung 1 und 2). Aus einer Auswertung des deutschen Multiple-Sklerose-Registers (Stand Januar 2015) ermittelt er einen Anteil von 59,0 % [17] und berechnet eine Anzahl von 121 434 bis 122 950 GKV-Patientinnen und -Patienten mit RRMS.
 - a) Für Fragestellung 1 und 2 ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an einer hochaktiven RRMS (Schub und / oder Bildgebung) leiden. Der pU verwendet auf Basis der Daten seiner Zulassungsstudie (CLARITY) einen Anteil von 33,22 % [8]. Er verweist zur Plausibilisierung dieses Anteils auf weitere Literatur mit Angaben von 31,8 % bis 33,6 % für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung [10,18-20].
 - b) In einem weiteren Schritt bestimmt der pU den Anteil vorbehandelter (Fragestellung 2) und nicht vorbehandelter (Fragestellung 1) Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS. Er ermittelt diese Anteile aus der Publikation von Mäurer et al. (TYPIC-Studie) aus dem Jahr 2011 [20]. Aus dieser retrospektiven Datenerhebung leitet der pU einen Anteil von 79,63 % vorbehandelter Patientinnen und Patienten ab (Fragestellung 2). Im Umkehrschluss ermittelt der pU einen Anteil von 20,37 % nicht vorbehandelter Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1). Daraus berechnet der pU eine Anzahl von 8218 bis 8320 nicht vorbehandelter Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS (Fragestellung 1) sowie eine Anzahl von 32 122 bis 32 523 Patientinnen und Patienten mit RRMS, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie an einer hochaktiven Erkrankung leiden (Fragestellung 2).
- 4) Zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3) folgt der pU rechnerisch zunächst den Schritten 1 und 2. Anschließend leitet er einen Anteil von 20,15 % bis 20,75 % der Patientinnen und Patienten mit SPMS aus Studien- und Registerdaten ab [21-24]. Dabei berechnet er mittels einer Metaanalyse unter Verwendung eines Fixed-Effect-Modells einen über die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten in allen Studien gewichteten Mittelwert. Die Unsicherheit

bildet er durch das 95 %-KI ab. In einem letzten Schritt bestimmt er unter Verwendung der gleichen Methodik eine Spanne von 26,92 % bis 36,46 % der Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben [25-27]. Der pU errechnet folglich eine Anzahl von 11 165 bis 15 766 Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3).

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die Ermittlung der GKV-Zielpopulation im Wesentlichen nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Zu Schritt 1

Die vom pU verwendete Grundgesamtheit von 221 549 GKV-Patientinnen und -Patienten basiert ausschließlich auf einer gesicherten ambulanten Diagnose ICD-10 G35-37 aus mindestens 2 Quartalen. Anschließend ermittelt der pU einen Anteil von 94,06 % der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose multiple Sklerose (ICD-10 G35) (Schritt 1) ausschließlich auf Daten der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten. Es besteht Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der ausschließlich auf stationären Daten basierenden Ergebnisse auf ausschließlich ambulante Daten.

Zu Schritt 3

Den Anteil für hochaktive RRMS entnimmt der pU der Zulassungsstudie. Die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität in Deutschland ist unsicher. Weiterhin lässt sich der Anteil von 33,22 % für die hochaktive RRMS aus der vom pU zitierten Quelle [8] nicht herleiten. Zusätzlich verweist der pU zum Vergleich des Anteils auf eine Spanne von 31,8 % bis 33,6 % der Patientinnen und Patienten mit RRMS [10,18-20]. Jedoch sind die Anteile aus den Studien nicht vollständig ableitbar.

Weitere Unsicherheit resultiert aus der uneinheitlichen Definition für hohe Krankheitsaktivität. Darauf weist der pU selbst hin. In der Fachinformation von Cladribin wird sie definiert durch a) Patientinnen und Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens 1 T1-gewichteten Aufnahme mit / ohne Kontrastmittelgabe (Gadolinium) (T1-Gd+-Läsion) beziehungsweise 9 oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien; b) Patientinnen und Patienten mit 2 Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden oder nicht [8].

Die Anteile für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS mit (Fragestellung 2) und ohne Vorbehandlung (Fragestellung 1) entnimmt der pU der bereits beschriebenen Publikation der TYPIC-Studie von Mäurer et al. [20]. Diese Anteile sind mit Unsicherheit versehen und nicht abschließend bewertbar. Zum einen beziehen sich diese Anteile auf Patientinnen und Patienten mit einer RRMS-Diagnose, die mindestens 12 Monate zurückliegt, und die eine Basistherapie mit Interferon-beta (IFN-β) oder Glatirameracetat (79,63 %) bzw.

keine Therapie in den letzten 12 Monaten erhielten (20, 37 %). Die Anteile beziehen sich nicht, wie vom pU angewendet, auf Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung. Zum anderen wird in der Publikation von Mäurer et al. [20] nicht spezifiziert, wie lange die Patientinnen und Patienten vorbehandelt wurden um als solche zu gelten. Aus den Festlegungen des G-BA ist zu entnehmen, dass eine angemessene (Vor-)Behandlung in der Regel mindestens 6 Monate umfasst. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

Zu Schritt 4

Für Fragestellung 3 ist die vom pU angewendete Metaanalyse aufgrund der Anwendung des Fixed-Effect-Modells mit Unsicherheit behaftet. Hier wäre ein Random-Effects-Modell angemessener.

Des Weiteren setzt der pU eine Spanne von 26,92 % bis 36,46 % der Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben an (Fragestellung 3). Der Spanne liegen 3 Studien zugrunde, die zum einen jeweils kleine Stichproben enthalten (n = maximal 140). Zum anderen ist ihre Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation unsicher, da sie auf Daten aus Frankreich und Großbritannien basieren. Weiterhin sind die Studien unterschiedlich, da sie Patientinnen und Patienten mit SPMS mit verschiedenen langen Krankheitsverläufen umfassen (minimal 6 Monate [26] und maximal 4 Jahre [25]) und sie zudem Patientengruppen mit unterschiedlichem Krankheitsstadium einbezogen haben (frühes Krankheitsstadium [26] fortgeschrittenes Krankheitsstadium [25]). Des Weiteren wird die SPMS sowie das Vorliegen von Schüben unterschiedlich definiert. Beispielsweise wird die SPMS in einer Studie als graduelle Verschlechterung der Behinderung charakterisiert, ausgedrückt in einer Verschlechterung auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) von mindestens 0,5 Punkten in den vergangenen 12 Monaten [26]. In einer anderen Studie hingegen wird die SPMS durch eine Verschlechterung des EDSS von mindestens 1 Punkt oder durch eine klinisch dokumentierte Behinderungsprogression in den vergangenen 24 Monaten definiert [27]. Weiterhin differierte die Definition für das Vorliegen eines Schubs in Bezug auf die Dauer der Symptome zwischen mindestens 24 Stunden [25] und mindestens 48 Stunden [26]. Eine Studie enthält keine Definition für das Vorliegen eines Schubs [27].

Weitere Schwierigkeiten in der Bewertung ergeben sich dadurch, dass es bereits in der Vergangenheit häufig aktualisierte Definitionen für die SPMS gibt [28]. Sie entwickelt sich aus einer bestehenden RRMS unter stetiger Krankheitsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe und wird in der Regel retrospektiv diagnostiziert [28]. Außerdem existieren keine klaren Kriterien für den Übergang von einer RRMS zu einer SPMS [29].

In der Gesamtschau ist die vom pU berechnete Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen ist. Diese resultiert insbesondere aus:

- dem Anteil für die Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose (Fragestellung 1 und 2),
- den Anteilen für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2) und die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1),
- dem Anteil für Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der MS aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A bis C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis C (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

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

- Für Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1): IFN- β 1a oder IFN- β 1b (Interferon-beta) oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- Für Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2): Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)
- Für Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3): IFN- β 1a oder IFN- β 1b

Der pU stellt für die Fragestellungen 1 und 2 jeweils die Kosten für mehrere Präparate mit den Arzneimitteln IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat dar. Für die Fragestellung 3 stellt der pU für IFN- β 1b die Kosten mehrerer Präparate dar. In der vorliegenden Bewertung werden jedoch jeweils nur die wirtschaftlichsten Präparate berücksichtigt.

Des Weiteren stellt der pU für die Fragestellungen 2 und 3 zusätzlich die Kosten für Daclizumab dar. Die entsprechenden Angaben werden im Folgenden ebenfalls nicht berücksichtigt, da dieses Arzneimittel nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cladribin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [8,9,30-35]. Der pU geht für Cladribin von 2 einjährigen Behandlungsphasen gefolgt von einer 2-jährigen Beobachtungsphase aus [8]. Für Alemtuzumab nimmt er je 1 Behandlungsphase im 1. und 2. Jahr an [32].

Für alle weiteren Arzneimittel legt der pU in seinen Berechnungen eine kontinuierliche Therapie zugrunde.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cladribin richtet sich nach dem Körpergewicht [8]. Der pU legt seinen Berechnungen das geschlechtsspezifische durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [36] zugrunde und weist die Kosten für Cladribin getrennt für Männer und Frauen aus. Er geht von einem Verbrauch von 12 Tabletten für Frauen und von 15 Tabletten für Männer pro Jahr aus. Bei Zugrundelegung eines Durchschnittsgewichts von 76,3 kg für Erwachsene ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 14 Tabletten.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen jeweils den Fachinformationen [9,30-35].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cladribin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2017 wieder. Cladribin ist mit Stand vom 15.09.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass für das Screening auf latente Infektionen für Cladribin [8] abweichende Ziffern [37] gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden können. Zudem sind die für Fingolimod angesetzten Kosten eines Elektrokardiogramms und der Blutdruckmessung im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig. Für die orale Prophylaxe mit Antihherpetika gegen Herpesinfektionen bei der Behandlung mit Alemtuzumab berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Aciclovir.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Alemtuzumab und Natalizumab sind nachvollziehbar. Der pU setzt zusätzlich die Kosten der Trägersubstanz an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cladribin Jahrestherapiekosten in Höhe von 29 693,57 € für Frauen und in Höhe von 37 231,28 € für Männer. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Bei Zugrundelegung eines durchschnittlichen Verbrauchs von 14 Tabletten pro Jahr und Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgrößenkombinationen bezogen auf die 2-jährige Behandlungsdauer (insgesamt 4 Packungen mit je 6 Tabletten und 1 Packung mit 4 Tabletten) ergeben sich Arzneimittelkosten pro Jahr in Höhe von 34 537,14 €. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Cladribin sind weitestgehend nachvollziehbar, wobei für das Screening auf latente Infektionen abweichende Ziffern gemäß EBM angesetzt werden können.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Die für Fingolimod angesetzten Kosten eines Elektrokardiogramms und der Blutdruckmessung sind jedoch im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig. Für die orale Prophylaxe mit Antiherpetika gegen Herpesinfektionen bei der Behandlung mit Alemtuzumab berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Aciclovir. Zudem setzt der pU für Alemtuzumab und Natalizumab zusätzlich die Kosten der Trägersubstanz an.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Alemtuzumab und Natalizumab sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine quantitative Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Cladribin aufgrund der Marktdynamik nicht vorgenommen werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau ist die vom pU berechnete Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit versehen ist. Diese resultiert insbesondere aus:

- dem Anteil für die Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose (Fragestellung 1 und 2)
- den Anteilen für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

(Fragestellung 2) und die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)

- dem Anteil für Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3)

Für Cladribin weist der pU die Arzneimittelkosten getrennt für Frauen und Männer aus. Es ergeben sich abweichende Arzneimittelkosten, wenn den Berechnungen ein durchschnittlicher Verbrauch zugrunde gelegt wird. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Es können jedoch für Cladribin abweichende Ziffern gemäß EBM angesetzt werden. Zudem sind nicht alle vom pU angesetzten Positionen für Fingolimod im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung separat berechnungsfähig. Überdies berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Aciclovir.

Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Alemtuzumab und Natalizumab sind nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cladribin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
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-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
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.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cladribin	Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)	8218–8320	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind für beide Fragestellungen mit Unsicherheit versehen aufgrund des Anteils für die Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS sowie der Anteile für Vorbehandlung bzw. keine Vorbehandlung.
	Erwachsene mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	32 122–32 523	
	Erwachsene mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3)	11 165–15 766	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund des Anteils der SPMS mit aufgesetzten Schüben mit Unsicherheit versehen.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Cladribin	Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Fragestellung 1)	Frauen: 29 693,57 ^b Männer: 37 231,28 ^b	Eigenen Berechnungen zufolge ergeben sich Arzneimittelkosten pro Jahr in Höhe von 34 537,14 € Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Es können jedoch für Cladribin abweichende Ziffern gemäß EBM angesetzt werden.
IFN-β 1a		19 683,66 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
IFN-β 1b		15 989,72 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Glatirameracetat		13 120,78 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cladribin	Erwachsene mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	Frauen: 29 693,57 ^b Männer: 37 231,28 ^b	Eigenen Berechnungen zufolge ergeben sich Arzneimittelkosten pro Jahr in Höhe von 34 537,14 € Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Es können jedoch für Cladribin abweichende Ziffern gemäß EBM angesetzt werden.
Alemtuzumab		Jahr 1: 51 077,42 ^c Jahr 2: 30 712,97 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt jedoch nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Aciclovir. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Fingolimod	Erwachsene mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Fragestellung 2)	22 176,35 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Die angesetzten Kosten eines Elektrokardiogramms und der Blutdruckmessung sind jedoch im Rahmen der fachärztlichen Grundversorgung nicht separat berechnungsfähig.
Natalizumab		27 583,83 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.
IFN-β 1a		19 683,66 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
IFN-β 1b		15 989,72 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Glatirameracetat		13 120,78 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Cladribin	Erwachsene mit SPMS mit aufgesetzten Schüben (Fragestellung 3)	Frauen: 29 693,57 ^b Männer: 37 231,28 ^b	Eigenen Berechnungen zufolge ergeben sich Arzneimittelkosten pro Jahr in Höhe von 34 537,14 € Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind weitestgehend nachvollziehbar. Es können jedoch für Cladribin abweichende Ziffern gemäß EBM angesetzt werden.
IFN-β 1a		22 085,30 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
IFN-β 1b		15 989,72 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Der Beginn und die Überwachung der Therapie mit MAVENCLAD® dürfen nur durch einen in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Arzt erfolgen.

MAVENCLAD® ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

MAVENCLAD® ist kontraindiziert bei:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile*
- *Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus*
- *Aktiver chronischer Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)*
- *Immungeschwächten Patienten*
- *Aktiven malignen Erkrankungen*
- *Mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion*
- *Schwangerschaft oder Stillzeit*

Die Lymphozytenzahl muss vor Beginn im Jahr 1 und 2 und zwei und sechs Monate nach Beginn in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. Bei Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm³ sind sie aktiv zu überwachen. Die Therapie darf nur bei normalen Lymphozytenzahlen eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm³ betragen.

Vor Therapiebeginn sind eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen und ein Screening auf latente Infektionen durchzuführen. Bei Patienten ohne bekannte Exposition gegenüber dem Varicella-Zoster-Virus ist besondere Vorsicht geboten. Bei Antikörper-negativen Patienten ist eine Impfung empfohlen. Bei einer Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm³ ist eine Herpesprophylaxe zu erwägen. Patienten mit Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm³ sind auf Symptome von Infektionen zu überwachen.

Bei Vorliegen maligner Vorerkrankungen sollte eine Nutzen-Risiko-Beurteilung erfolgen. Die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchen sind zu beachten.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten müssen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung der Partnerin treffen.

Bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen ist die Bestrahlung der zellulären Blutbestand-teile empfohlen.

Bei Patienten, die mit immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Wirkstoffen vorbehandelt sind, sollten deren Wirkmechanismus/Wirkdauer vor Therapiebeginn mit MAVENCLAD® berücksichtigt werden.

Erfolgt ein Wechsel zu MAVENCLAD® von einem Arzneimittel, das mit Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert ist, ist ein MRT bei Therapiebeginn empfohlen.

MAVENCLAD® sollte bei einer hereditären Fruktoseintoleranz nicht eingenommen werden.

Bei Überdosierung sind eine engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter, eine sorgfältige Beobachtung und die Einleitung unterstützender Maßnahmen empfohlen.

Die Gabe von MAVENCLAD® und Interferon-beta führt zu einem erhöhten Risiko einer Lymphopenie. Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen krankheitsmodifizierenden MS-Therapien wird nicht empfohlen.

Für Patienten die MAVENCLAD® und Arzneimittel erhalten, die das hämatologische Profil beeinflussen ist eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Die Behandlung mit MAVENCLAD® sollte erst vier bis sechs Wochen nach der Gabe eines Lebendimpfstoffs begonnen werden. Während und nach der Behandlung mit MAVENCLAD® sollten bis zur Normalisierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen Lebendimpfstoffe vermieden werden.

Die Gabe von MAVENCLAD® und starker ENT1-, CNT3- und BCRP-Transporterinhhibitoren sollte während der 4- bis 5-tägigen Behandlung vermieden werden. Die Wirkungen von starken BCRP und P-gp-Transportinduktoren wurde nicht untersucht.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. EMD Serono. A safety and efficacy study of oral cladribine in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (CLARITY): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2014 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00213135>.
4. EMD Serono. CLARITY extension study: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2014 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641537>.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
6. Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.04.2012 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00289978>.
7. Novartis. Efficacy and safety of fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00355134>.
8. Merck Serono Europe. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten; Stand der Information: August 2017.
9. Novartis Europharm. Fachinformation Gilenya; Stand der Information: Mai 2017.
10. 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(9): 1687-1691.
11. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C 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(5): 420-428.

12. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031-2048.
13. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-294.
14. Bundesversicherungsamt. Anlage 3: Berechnungsergebnisse Krankheitsauswahl AJ2017 [online]. 2016. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
15. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014; Artikelnummer: 5231301147015 [online]. 12.11.2015. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
16. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015; Artikelnummer: 5231301157015 [online]. 24.11.2016. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
17. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Das MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V.: Daten und Fakten für Sachsen [online]. 2015. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/MS-Register_Flyer.pdf.
18. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545-556.
19. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387-401.
20. Maurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2011; 18(8): 1036-1045.
21. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. [online]. 03.2017. URL: https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/MS-Register_Flyer.pdf.
22. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139(Pt 9): 2395-2405.

23. Feys P, Bibby BM, Baert I, Dalgas U. Walking capacity and ability are more impaired in progressive compared to relapsing type of multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 51(2): 207-210.
24. Ziemssen T, Simsek D, Lahoz R, Verdun di Cantogno E. Development of a screening tool to support identification of patients with secondary progressive multiple sclerosis (Spms). *Value Health* 2015; 18(7): A763.
25. Bonenfant J, Bajoux E, Deburghgraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2016; 24(2): 237-244.
26. Brochet B, Deloire MS, Perez P, Loock T, Baschet L, Debouverie M et al. Double-blind controlled randomized trial of cyclophosphamide versus methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2017; 12(1): e0168834.
27. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383(9936): 2213-2221.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286.
29. Plantone D, De Angelis F, Doshi A, Chataway J. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs* 2016; 30(6): 517-526.
30. Biogen Idec. Fachinformation Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand der Information: Oktober 2015.
31. Biogen Idec. Fachinformation Tysabri 300 mg; Stand der Information: Februar 2017.
32. Genzyme Therapeutics. Fachinformation Lemtrada 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Juni 2016.
33. Mylan dura. Fachinformation Clift 20mg/ml; Stand der Information: März 2017.
34. Novartis Europharm. Fachinformation Extavia; Stand der Information: Dezember 2015.
35. Merck Serono Europe. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Stand der Information: Juli 2015.
36. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ixekizumab [online]. 17.08.2017 [Zugriff: 19.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf.

Anhang A – Tabellen zum vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (Fragestellung 2)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CLARITY	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit RRMS mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Schub im letzten Jahr ▪ EDSS 0–5,5 	Cladribin-Tabletten 5,25 mg/kg (N = 456) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (N = 433) Placebo (N = 437) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation (Fragestellung 2) Cladribin-Tabletten 3,5 mg/kg (n = 46) Placebo (n = 56)	Screening: 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen (22 Monate), Behandlung nur in Woche 1 und 5 des jeweiligen Jahres Nachbeobachtung: mögliche Aufnahme in Verlängerungsstudie Clarity EXTENSION	155 Studienzentren in 32 Ländern 04/2005–11/2008	primär: Rate bestätigter Schübe nach 96 Wochen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
FREEDOMS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit RRMS mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Schub im letzten Jahr, oder mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren ▪ EDSS 0–5,5 	Fingolimod 1,25 mg (N = 429) Fingolimod 0,5 mg (N = 425) Placebo (N = 418) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation (Fragestellung 2) ^b : Fingolimod 0,5 mg (n = 84) Placebo (n = 80)	Screening: 45 Tage Behandlungsphase: 24 Monate Nachbeobachtung: 3 Monate oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	125 Zentren in 22 Ländern 01/2006–07/2009	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FREEDOMS II	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit RRMS mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Schub im letzten Jahr, oder ▪ mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren ▪ EDSS 0–5,5 	Fingolimod 1,25 mg (N = 370) Fingolimod 0,5 mg (N = 358) Placebo (N = 355) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation (Fragestellung 2) ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = k. A.) Placebo (n = k. A.)	Screening: 45 Tage Behandlungsphase: 24 Monate Nachbeobachtung für 3 Monate oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	117 Zentren in 8 Ländern 06/2006–06/2011	primär: jährliche Schubrate sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Angaben zur Patientenzahl für relevante Teilpopulation (Fragestellung 2) aus Devonshire 2012 [11]</p> <p>c: In Derfuss 2015 [10] gingen Daten von insgesamt 506 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (relevante Teilpopulation für Fragestellung 2) der beiden Studien FREEDOMS und FREEDOMS II ein (N = 249 Fingolimod 0,5 mg und N = 257 Placebo), es wird jedoch nicht beschrieben wie sich diese Teilnehmer auf die beiden Studien verteilen.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2 – relevante Studienarme)

Studie	Intervention/ Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitbehandlung
Studien mit Intervention			
CLARITY	Cladribin 3,5 mg/kg KG, oral, (jeweils 0,875 mg/kg KG täglich an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Wochen 1 und 5 des jeweiligen Behandlungszyklus + Placebo an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Wochen 9 und 13 des 1. Behandlungszyklus (48-Wochen-Zyklus) ^a	Placebo oral an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen in den Behandlungswochen 1, 5, 9 und 13 des ersten. 48-Wochen-Zyklus und in den Wochen 1 und 5 des 2. Behandlungszyklus	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ krankheitsmodifizierende Arzneimittel in den letzten 3 Monaten vor Randomisierung ▪ unzureichendes Ansprechen bei Vorbehandlung mit ≥ 2 krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln ▪ orale oder systemische Kortikosteroide innerhalb 28 Tage vor Randomisierung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Investigative-, immunsuppressive- oder Zytokintherapien <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide für die Behandlung von Schüben (1 g Solumedrol für 3 Tage oder orale Kortikosteroide ≤ 14 Tage nach einem Schub) ▪ ab Woche 24 IFN-β 1a als Rettungsmedikation
Studien mit Vergleichstherapie			
FREEDOMS	Fingolimod 0,5 mg/Tag, oral	Placebo oral, täglich	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide oder adrenokortikotrope Hormone innerhalb von 1 Monat vor Randomisierung, ▪ Immunsuppressiva, Immunglobuline oder monoklonale Antikörper (einschließlich Natalizumab) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung ▪ IFN-β oder Glatirameracetat innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung ▪ jegliche Vorbehandlung mit Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron <p>Begleitbehandlung: k. A.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2 – relevante Studienarme) (Fortsetzung)

Studie	Intervention/ Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitbehandlung
Studien mit Vergleichstherapie			
FREEDOMS II	Haupt-Studienphase: Fingolimod 0,5 mg/Tag, oral, für bis zu 24 Monate Extensionsphase: Fingolimod 0,5 mg/Tag, oral	Haupt-Studienphase: Placebo oral, täglich für bis zu 24 Monate Extensionsphase: Fingolimod 0,5 mg/Tag, oral	Nicht erlaubte Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide oder adrenokortikotrope Hormone (ACTH) ▪ Immunsuppressiva, Immunglobuline oder monoklonale Antikörper (einschließlich Natalizumab) ▪ IFN-β oder Glatirameracetat ▪ Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron <p>Begleitbehandlung: k. A.</p>
a: Placebogabe begründet durch 3-armiges Studiendesign IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)

Studie	CLARITY		FREEDOMS / FREEDOMS II	
	Cladribin	Placebo	Fingolimod	Placebo
Charakteristika				
Kategorie				
	N ^a = 46	N ^a = 56	N ^a = 249	N ^a = 257
Alter [Jahre], MW (SD)	36,6 (8,6)	37,5 (9,3)	39,3 (8,8)	39,2 (8,4)
Geschlecht [w / m], %	71,7 / 28,3	71,4 / 28,6	76,3 / 23,7	74,7 / 25,3
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	9,1 (6,2)	9,9 (5,6)	6,3 (5,6)	6,2 (5,5)
Anzahl aktiver Gd+ T1-Läsionen, MW (SD)	1,2 (2,5)	0,8 (1,8)	1,9 (6,6)	1,3 (3,0)
Gesamtvolumen der T2-Läsionen [cm ³], MW (SD)	15,3 (16,5)	14,4 (11,5)	6,2 (7,9)	6,3 (7,9)
EDSS [Punktzahl], MW (SD)	3,0 (1,5)	3,0 (1,3)	2,5 (1,3)	2,7 (1,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd+: Gadolinium anreichernd; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Tabelle 12: Endpunkte zur Morbidität in den Placeboarmen der placebokontrollierten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cladribin vs. Fingolimod (Fragestellung 2)

Patientengruppe Studien Ergebnisse	Placebo									
	N	Anzahl bestätigter Schübe, MW (SD)	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Patienten mit Behinderungs- progression (über 3 Monate bestätigt) n (%)	N	Patienten mit Behinderungs- progression (über 6 Monate bestätigt) n (%)	N	Anzahl neuer oder neu vergrößerter T2-Läsionen MW(SD)
Vorbehandelte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität										
Studie mit Cladribin										
CLARITY	56	0,73 (1,14)	56	0,45 [0,31; 0,59]	56	13 (23,2)	56	11 (19,6)	56	3,91 (4,83)
Studien mit Fingolimod										
FREEDOMS I ^a		k. A.	80	0,54 [0,40; 0,73]	80	21 (26,3)		k. A.		k. A.
FREEDOMS I und II ^b		k. A.	257	0,46 [0,39; 0,55]		k. A.	257	43 (16,7)	182	9,58 (k. A.)
Mit IFN-β vorbehandelte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität										
Studie mit Cladribin										
CLARITY	42	0,62 (1,17)	42	0,37 [0,23; 0,51]	42	7 (16,7)	42	7 (16,7)		k. A.
Studien mit Fingolimod										
FREEDOMS I ^a		k. A.	52	0,63 [0,44; 0,91]	52	13 (25,0)		k. A.		k. A.
FREEDOMS I und II ^b		k. A.		k. A.		k. A.		k. A.		k. A.
a: Angaben für relevante Teilpopulation (Fragestellung 2) aus Devonshire 2012 [11]										
b: Angaben für relevante Teilpopulation (Fragestellung 2) aus Derfuss 2015 [10]. In Derfuss 2015 [10] gingen Daten von Teilnehmerinnen und Teilnehmern der beiden Studien FREEDOMS und FREEDOMS II ein (N = 257 Placebo), es wird jedoch nicht beschrieben wie sich diese Teilnehmer auf die beiden Studien verteilen.										
IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus										

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Henze, Thomas	ja	ja / nein	ja /nein	nein /nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Jutta Scheiderbauer, Deutscher Behindertenrat / Interessen- vertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja
Hendrik Schmitt, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?