



**Alemtuzumab,  
Dimethylfumarat, Cladribin,  
Fingolimod, Natalizumab,  
Ocrelizumab und Teriflunomid  
zur Behandlung Erwachsener  
mit hochaktiver schubförmig  
remittierender multipler  
Sklerose**

**Dokumentation der Anhörung zum  
Berichtsplan**

Auftrag: A20-60  
Version: 1.0  
Stand: 12.08.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.07.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-60

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>2</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 28.12.2020 wurde der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 18.12.2020 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.01.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Dadurch ergaben sich Änderungen in der Berichtsmethodik. Es wurde daher ein überarbeiteter Berichtsplan in der Version 2.0 erstellt. Die Änderungen sowie die Argumente, die zu den Änderungen geführt haben, sind im überarbeiteten Berichtsplan zusammenfassend dargestellt. In Abschnitt A4.3 des Vorberichts wird zusätzlich gegebenenfalls auf wesentliche Argumente aus der Anhörung eingegangen. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose (KKNMS) e. V.,           ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG),           Bundesverband e. V., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.           Kommission Neuroimmunologie .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – DBR / ISL e. V.....</b>	<b>A 10</b>
<b>A.1.3 – Biogen GmbH.....</b>	<b>A 13</b>
<b>A.1.4 – Merck Serono GmbH .....</b>	<b>A 23</b>
<b>A.1.5 – Roche Pharma AG .....</b>	<b>A 42</b>
<b>A.1.6 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 47</b>
<b>A.1.7 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa).....</b>	<b>A 53</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Krankheitsbezogenes Kompetenznetz multiple Sklerose (KKNMS) e. V., ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e. V., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. Kommission Neuroimmunologie**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Gold, Ralf
- Kümpfel, Tania
- Linker, Ralf
- Mäurer, Mathias
- Prüß, Harald
- Stangel, Martin
- Wiendl, Heinz
- Zipp, Frauke

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Martin Stangel, Hannover, KKNMS
Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Münster, KKNMS
Prof. Dr. med. Ralf Linker, Regensburg, KKNMS
Prof. Dr. med. Frauke Zipp, Mainz, KKNMS
Prof. Dr. med. Mathias Mäurer, KKNMS
Prof. Dr. med. Tania Kumpfel, München. KKNMS und DGN-Kommission Neuroimmunologie
Prof. Dr. med. Harald Prüss, Berlin, DGN-Kommission Neuroimmunologie
Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochum, für den Ärztlichen Beirat der DMSG
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: KKNMS (Klinische Kompetenznetz Multiple Sklerose, ärztlicher Beirat der DMSG, DGN Kommission Neuroimmunologie)</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

Die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) hat im letzten Jahrzehnt eine grundlegende Änderung der Therapiestrategien erfahren. Dies ist im Wesentlichen auf die Verfügbarkeit und Zulassung einer Reihe von Immuntherapeutika zurückzuführen, die unterschiedliche Wirkmechanismen haben, unterschiedliche Applikationswege und -intervalle sowie auch unterschiedliche Therapiekonzepte. Letztere sind z.B. eine sogenannte Eskalationsstrategie, bei der zunächst mit einem Basistherapeutikum behandelt wird und bei Krankheitsaktivität auf ein stärker wirksames Medikament eskaliert wird. Im Gegensatz dazu steht das „hit hard and early“ Therapiekonzept, bei dem bereits zu Beginn der Erkrankung ein stärker wirksames Medikament eingesetzt wird. Zu diesem Therapiekonzept gehören auch die sog. Impulstherapien (oder Induktionstherapien), bei denen mit einem Lymphozyten depletierenden Medikament nur über wenige Therapiezyklen behandelt wird mit einer anschließenden Therapiepause. Aus klinischer Sicht haben alle diese Therapiestrategien ihre Berechtigung. Leider sind keine (Bio-)marker oder klinischen Charakteristika bekannt, nach denen vorhergesagt werden könnte, welche Therapiestrategie bei welchem Patienten zu einem besseren Langzeitergebnis führt. Ganz generell wird derzeit angenommen, dass alle verfügbaren Therapien bei jüngeren Patienten zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung eine höhere Effektivität haben als zu einem späteren Zeitpunkt, wenn bereits eine Behinderung besteht.

In der klinischen Praxis werden MS Patienten daher möglichst individuell behandelt, wobei es zu vielen Fragestellungen keine eindeutigen Daten aus klinischen randomisierten Studien gibt. Insbesondere auch die Frage, welche der (hoch-)effektiven Therapien bei einem individuellen Patienten am besten geeignet ist, kann nicht generell beantwortet werden. Daher ist die Fragestellung des Berichtsplanes hoch relevant. Aus Sicht des Klinischen Kompetenznetzwerkes Multiple Sklerose (KKNMS) sollten jedoch einige Präzisierungen und Anpassungen erfolgen.

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1 (S. 2/3)  und 4 (S. 9)	<b><u>Definition der hochaktiven RRMS:</u></b> <u>Anmerkung:</u> Eine einheitliche Definition der hochaktiven MS gibt es nicht, so dass diese für die geplante Studie definiert werden muss. Als Definition wird gewählt: ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten <b>UND</b> ≥ 3 neue T2-Läsionen oder ≥ 1 neue Gd+ Läsion in einem Verlaufs-MRT.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Diese Definition wird vielen Patienten mit einer hochaktiven schwer verlaufenden MS aus klinischer Sicht nicht gerecht. Auch ein schwerer Schub, der zu einer bleibenden Behinderung führt, muss nicht mit 3 neuen Läsionen assoziiert sein. Eine einzelne strategisch gelegene Läsion kann bereits zu einer schweren Behinderung führen. Das MRT ist ein Biomarker, der eine Aktivität der Erkrankung aufzeigen kann, auch wenn keine klinische Aktivität vorhanden ist, d.h. die neuen Läsionen in strategisch nicht relevanten Arealen des ZNS auftreten. Bei dieser Definition würden auch 2 schwere Schübe im letzten Jahr möglicherweise nicht als hochaktive MS gewertet werden. Dennoch ist dies aus klinischer Sicht sicher der Fall. Des Weiteren ist zu bedenken, dass in den Studien überwiegend MRTs des Kopfes durchgeführt werden und nur selten MRTs des Rückenmarkes. Dies bedeutet, dass möglicherweise neue Herde im Rückenmark aufgetreten sind, diese aber im MRT Studienprotokoll gar nicht erfasst werden. Erkrankungsschwere ist also nicht mit Erkrankungsaktivität allein gleich zu setzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Änderung in der Definition der (hoch)aktiven RRMS in:  <b>Bei Patientenn ohne Therapie:</b> <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten, <math>\geq 2</math> Schübe in den letzten 24 Monaten <b>UND</b> <math>\geq 3</math> neue T2-Läsionen oder <math>\geq 1</math> neue Gd+ Läsion in einem Verlaufs-MRT  <b>Bei vorbehandelten Patienten:</b> <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten, <math>\geq 2</math> Schübe in den letzten 24 Monaten <b>ODER</b> <math>\geq 3</math> neue T2-Läsionen oder <math>\geq 1</math> neue Gd+ Läsion in einem Verlaufs-MRT</p>
1 (S. 4)  Betrifft auch 2 (S. 7)	<p><b><u>Die Therapie der MS erfolgt grundsätzlich nach einem Stufentherapieschema, welches zwischen Basistherapien und Eskalationstherapien ... unterscheidet:</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u>  Dieses Therapieverständnis beruht auf einer aus unserer Sicht recht veralteten Therapiestrategie. Bereits seit der Zulassung von Alemtuzumab 2013 wird ein sogenanntes Induktionsschema („hit hard and early“) als primäre Therapiestrategie diskutiert (Giovannoni et al. 2015). Auch wenn bei vielen Patienten zunächst Basistherapeutika eingesetzt werden, so werden bei ca. 10% der Primärtherapien bei Patienten, die von Anfang an ein hohes Risiko für eine hochaktive MS haben, sogenannte Eskalationstherapeutika eingesetzt. Da Registerdaten suggerieren, dass möglicherweise der frühe Einsatz dieser Therapien auch zu einer besseren Prognose nach vielen Jahren führen (Brown et al. 2019; He et al. 2020), stellt sich daher die Frage, ob die als sogenannte Eskalationstherapeutika eingestuftem Medikament nicht primär eingesetzt werden sollten. Auch zeigen die unterschiedlichen Zulassungen der Therapeutika in Europa, der Schweiz und den USA, dass hier verschiedene Einschätzungen bestehen. Während z.B. Fingolimod in der Schweiz und in den USA als Primärtherapie zugelassen (und auch eingesetzt wird) so gilt es in der EU als Eskalationstherapeutikum. Es stellt sich daher die wichtige Frage, ob eine Therapiestrategie mit primärem Einsatz eines sog.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Eskalationstherapeutikums der klassischen Eskalationsstrategie über-/unterlegen ist. Die Frage stellt sich sogar unabhängig von der zugrunde gelegten Erkrankungsaktivität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Vergleich einer primären Basistherapie mit einer primären Eskalationstherapie</p>
1 (S. 4)	<p><b><u>Galtirameracetat und Interferone [sind] ... in der Regel die erste medikamentöse Therapie ...</u></b>  <b><u>Die hier betrachteten neuen Wirkstoffe stellen damit überwiegend Eskalationstherapien dar, die bei Versagen einer Vorbehandlung und anhaltend (hoch)aktivem Krankheitsverlauf eingesetzt werden.</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u>  Wie bereits im Abschnitt zuvor erläutert ist dies ein eher veraltetes Vorgehen. Auch bei Anwendung eines Stufenschemas werden Teriflunomid und Dimethylfumarat als sog. Basistherapeutika eingesetzt und sind aufgrund der einfacheren Einnahme als Tablette (im Gegensatz zu den zu injizierenden Interferonen und Glatirameracetat) immer häufiger die primäre Therapie. Die mit diesen Medikamenten behandelten Patienten sind in ihrer Krankheitsaktivität eine ganz andere Patientenpopulation als die mit z.B. Ocrelizumab oder Alemtuzumab behandelten Patienten. Teriflunomid und Dimethylfumarat sind also keine typischen Eskalationstherapeutika.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Teriflunomid und Dimethylfumarat sollten aus diesem Vergleich herausgenommen werden.</p>
1 (S. 5)  Betrifft auch 2 (S. 7)	<p><b><u>... ob eine dauerhafte Eskalationstherapie überhaupt angebracht ist ... bei Fehlen von Krankheitsaktivität eine Therapiepause zu erwägen ...</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u>  Dies ist eine sehr wichtige Frage, die bislang in Studien im Wesentlichen nicht bearbeitet wurde. Dies betrifft insbesondere die sog. Basistherapien. Diese Fragestellung wird derzeit in mehreren Studien in den USA aber auch in den Niederlanden bearbeitet. Möglicherweise müssen hier erstmal die Studienergebnisse abgewartet werden.</p> <p>Auch die Frage der Deeskalation ist derzeit offen und uns ist nicht bekannt, dass hierzu Daten aus RCT vorliegen. Die Fragestellung wird daher kaum zu beantworten sein.</p> <p>Auf der anderen Seite sollte bedacht werden, dass die Impulstherapien Alemtuzumab und Cladribine eine Therapiepause in den Jahren 3-5 bzw. 3-4, möglicherweise auch noch länger, im Therapieschema ohnehin einplanen. Sinnvolle Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Eskalationstherapien scheinen daher kaum möglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Präzisierung der Vergleiche zwischen den Eskalationstherapeutika nach unterschiedlichen Therapiestrategien und ggf. auch Vergleich der Strategien.
2 (S. 7)	<p><b><u>Fragestellung 1; Vergleich: Eskalationstherapie vs. Wechsel innerhalb der Basistherapeutika.</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Insbesondere die Basistherapeutika Interferon und Glatirameracetat gelten als gleichwertig und es liegen hierzu mehrere RCT vor. Ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika wird daher von den meisten MS Therapeuten nicht mehr durchgeführt. Dies ist eine Strategie aus der Zeit als noch keine weiteren Therapeutika zur Verfügung standen. Nach unserer Einschätzung wird durch solch einen Wechsel zu viel Zeit verloren und das Risiko, dass die/die Patient/in aufgrund der weiterhin bestehenden Krankheitsaktivität ein bleibendes Defizit erfährt, scheint recht hoch. Das diese Strategie im Alltag auch weitestgehend verlassen wurde, zeigt der Beschluß des GBA zu Ozanimod (vom 7.1.2021), dass ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Überprüfung der Fragestellung Eskalationstherapie vs. Wechsel innerhalb der Basistherapie.</p> <p>Es ist anzumerken, dass diese Untersuchung anhand von bereits vorhandenen Daten durchaus das Therapiekonzept nochmal überprüfen würde, auch wenn dies der heutigen Praxis nicht entspricht.</p>
4 (S. 9)	<p><b><u>Als vollständig und angemessene Vorbehandlung wird eine krankheitsmodifizierende Therapie über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ... angesehen.</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Diese Definition ist zwar nachvollziehbar, entspricht aber wiederum nicht der Praxis, die oft zu einem schnelleren Handeln zwingt. Als Beispiel sei ein Patient*in unter Therapie mit Interferon angeführt: Die volle Wirksamkeit wird nach 3 Monaten erwartet. Erleidet dieser Patient*in einen Schub 9 Monate nach Therapiebeginn, so wird die Therapie wahrscheinlich gleich gewechselt und nicht 1 Jahre Therapiedauer abgewartet, da die Therapie mit dem Interferon offensichtlich nicht ausreichend wirksam ist. Sinnvoller erschienene eine Definition eines Schubes nach der Zeit, nach der für die jeweilige Substanz die volle Wirksamkeit erwartet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Änderung der Vorgaben für eine angemessene Vortherapie.</p>
4.1.4 (S. 11)	<b><u>... werden ... RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.</u></b>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u> Es ist unstrittig, dass RCT die beste Evidenz für eine Nutzenbewertung erbringen. Allerdings ist zu bedenken, dass RCT in der Regel bei der MS eine Dauer von 2, maximal 3 Jahren haben. Diese Zeit ist oft nicht ausreichend, um seltene Nebenwirkungen zu erfassen. Für die Bewertung der Nebenwirkungen sollten daher auch Registerstudien bzw. sog. Real-World-Daten (RWD) berücksichtigt werden. Ebenso sollten ggf. Substanzklassen betrachtet werden. Bei den Interferonen wird dies gemacht, bei den S1P Modulatoren (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod) nicht, obwohl davon ausgegangen werden kann, dass diese einen sehr ähnlichen, wenn nicht identischen Wirkmechanismus haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Hinzuziehen von Registerdaten und RWD für die Bewertung der Nebenwirkungen (unerwünschten Ereignisse, UE).</p>
4.1.5 (S. 11)	<p><b><u>Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten.</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Diese Studiendauer ist bei einer chronischen Erkrankung wie der MS zu kurz gewählt, insbesondere da nur klinische Endpunkte betrachtet werden sollen. Die meisten zulassungsrelevanten Studien hatten eine Dauer von 2 Jahren und auch dies wird von vielen Kritikern als zu kurz erachtet, da eine Behinderungsprogression in diesem Zeitraum nicht immer gut zu beurteilen ist bzw. gar nicht zu erwarten ist, dass eine wesentliche Behinderungszunahme in diesem Zeitraum eintritt. Bei kürzeren Studien dient das MRT als Surrogatmarker, welches hier aber weitestgehend ausgeschlossen werden soll. Des Weiteren ist bei Therapien wie Alemtuzumab und Cladribin der Behandlungszyklus und die erwartete volle Wirksamkeit nach 12 Monaten noch nicht abgeschlossen. Eine Bewertung dieser Therapien wäre daher kaum möglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Mindeststudiendauer sollte auf mind. 24 Monate verlängert werden.</p>
4.1.8. (S. 12)	<p><b><u>Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf.</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Bereits jetzt hat sich die Therapielandschaft verändert. In Bezug auf diesen Vergleich ist dies durch die Zulassung von Ozanimod 2020 erfolgt, welches für die Primärtherapie als auch die Eskalationstherapie zugelassen ist. Hier zeigt sich erneut das Dilemma eines starren „Eskalationsschemas“. Wissenschaftlich ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen S1P Modulatoren (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod) ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil haben. In der EU bestehen aber völlig unterschiedliche Zulassungen, während die FDA in den USA diese Substanzen als gleichwertig</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>einschätzt und auch ohne entsprechende Phase 3 Studien eine breite Zulassung erteilt hat. Ein Vergleich auf Basis der Zulassungsindikationen in der EU ist daher von vorne herein zum Scheitern verurteilt. Es stellt sich nun die Frage, ob die S1P Modulatoren in die Gruppe der Basistherapeutika gehören (Zulassung Ozanimod) oder in die Gruppe der Eskalationstherapeutika (Zulassung Fingolimod). Sinnvoll erscheint das nicht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Kein starres Eskalationsschema als Voraussetzung. Hinzunahme von Ozanimod (und im Verlauf ggf. auch Ponesimod, noch nicht zugelassen) in die Analysen.</p>

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

### Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

Brown et al. (2019) Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA Neurol 2019; 321(2):175-187.

Giovannoni et al. (2015) Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2015; 4: 329-333.

He et al. (2020) Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol 2020; 19: 307-316.

**A.1.2 – DBR / ISL e. V.**

**Autorinnen und Autoren**

- Scheiderbauer, Jutta

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Scheiderbauer, Jutta ; Dr.

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt** (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: DBR/ISLS.**
- als Privatperson(en)**

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S.11	<p><u>Anmerkung:</u> In der Aufzählung der Patientenrelevanten Endpunkte fehlt die Erwähnung schwerwiegender sekundärer Autoimmunerkrankungen</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Am Schluss hinter „schwerwiegende Neoplasien“ den Punkt „schwerwiegende sekundäre Autoimmunerkrankungen“ anfügen</p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

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

### Literaturverzeichnis

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

### **A.1.3 – Biogen GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Behre, Simone
- Fieke, Hanna
- Gehmacher, Bettina
- Patel, Sarita Noémi
- Schirduan, Ksenija
- Volmer, Timm

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Gehmacher, Bettina
Patel, Sarita Noémi
Schirduan, Ksenija
Behre, Simone
Volmer, Timm, Dr.
Fieke, Hanna
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b> <b>Biogen GmbH, Riedenburger Straße 7, 81677 München</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

Derzeit gibt es keine einheitliche Definition zur Einteilung der Multiplen Sklerose (MS) in hochaktiv bzw. nicht hochaktiv. Im klinischen Alltag werden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sowohl klinische Parameter, wie z. B. Schübe, als auch bildgebende Parameter, wie z. B. Läsionen, in Erwägung gezogen. Zu den mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erhobenen hierfür relevanten Läsionen gehören eine hohe Anzahl von T2-Läsionen oder das Vorliegen von Gadolinium-anreichernden (gadolinium-enhancing, GdE) Läsionen. Dabei ist die genaue Definition auch abhängig von der Vortherapie. Es ist durchaus nachvollziehbar, dass diesbezüglich nach verlässlichen Quellen gesucht wird, anhand derer eine einheitliche Definition und Bewertung der Krankheitsaktivität vorgenommen kann.

Das IQWiG bedient sich in diesem Kontext zur Beschreibung der Behandlungsoptionen und deren Einordnung in Therapiestufen an der aktualisierten S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer: 030/050). Diese stand bis zum 23. September 2020 zur öffentlichen Konsultation bereit. Fachkreise und Interessierte waren eingeladen, die Leitlinie zu kommentieren. Die Konsultationsfassung befindet sich daher nunmehr in der Überarbeitung und der Einarbeitung bzw. Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen und ist bisher nicht finalisiert. Grundsätzlich gilt, dass die Konsultationsfassung nicht zur weiteren Verwendung bestimmt ist und sie zum derzeitigen Zeitpunkt weder veröffentlicht noch zitiert werden darf. Biogen weist darauf hin, dass es sich bei den vom IQWiG herangezogenen Informationen aus dieser Konsultationsfassung um noch nicht finale Empfehlungen handelt und diese sich von der finalen Fassung unterscheiden können.

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1. Dokumentation S. 3	<p><b>Beurteilung der Krankheitsaktivität auch durch die MRT-Aktivität</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern,</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird.</p> <p>Entzündungen, die insbesondere die weiße Substanz des ZNS betreffen, sind in den MS-Läsionen nachweisbar und als Hauptursache für die Erkrankung anzusehen [1]. Im Rahmen einer autoimmunen Entzündungsreaktion richten sich körpereigene Abwehrzellen, die T-Zellen, gegen die Myelinscheiden der Nerven und führen zu deren Abbau. Beteiligt sind die T-Helferzellen 1 (TH1) sowie die als TH17 bezeichneten Zellen. Sie gehen aus naiven T-Zellen hervor und werden durch periphere, antigenpräsentierende Zellen (z. B. dendritische Zellen, B-Zellen, Makrophagen) und deren proinflammatorische Zytokine geprägt. Die Aktivierung von TH1- und TH17-Zellen geht mit einer gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen einher, die dazu führen, dass die gegen Myelin aktivierten T-Zellen mit Zellen der Blut-Hirn-Schranke interagieren können und eine erhöhte Durchlässigkeit bedingen. Die Myelin-spezifischen TH1- und TH17-Zellen dringen in das ZNS ein, erkennen die körpereigenen Myelinantigene als „fremd“ und leiten eine Entzündungsreaktion ein, die letztlich zum Abbau der Nervenscheiden führt [2-4]. Die T-Zellen produzieren hierbei inflammatorische Zytokine und Chemokine, die dazu führen, dass weitere Zellen des peripheren Immunsystems, die im Rahmen der Entzündungskaskade aktiviert werden, ebenfalls das betroffene Areal infiltrieren. Anders als bei gesunden Personen stellt die Blut-Hirn-Schranke dabei kein Hindernis mehr dar.</p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Einleitung zum Hintergrund, dass es Evidenz dafür gibt, dass die Ausbildung mehrerer neuer T2-Läsionen (<math>\geq 3</math>) prognostisch für einen ungünstigen Krankheitsverlauf ist und daher zur Beurteilung der Krankheitsaktivität auch die MRT-Aktivität berücksichtigt werden muss. Das IQWiG plant dennoch, Studien als nicht relevant einzustufen „in denen die Krankheitsaktivität ausschließlich anhand von MRT-Scans erfasst wurde“.</p> <p>Dieses Vorgehen wird vom IQWiG im weiteren Verlauf relativiert und stellt in Aussicht, dass Studien einbezogen werden könnten, bei denen eine sehr hohe MRT-Aktivität vorliegt, da davon auszugehen ist, dass verdeckt klinische Symptome aufgetreten sind, ohne dass sie dokumentiert bzw. diagnostiziert wurden.</p> <p>Die Streuung der Entzündungsherde über das gesamte ZNS führt zu einer Vielfalt von möglichen Symptomen, die sich im Krankheitsverlauf verändern können. Dazu zählen Lähmungen (Paresen), Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmstörungen sowie Störungen der</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Sexualfunktion. Mit der Progression der Erkrankung nehmen die physischen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten zu.</p> <p>Biogen begrüßt die Tatsache, dass MRT-Aktivität als relevanter Prädiktor für die Krankheitsaktivität gesehen wird. Das IQWiG erläutert jedoch nicht, warum trotz vorliegender Evidenz die MRT-Aktivität nicht als möglicher alleiniger Faktor zur Einstufung der Krankheitsaktivität anerkannt wird, gleichzeitig aber bei einem nicht definierten Wert der „sehr hohen MRT-Aktivität“ Berücksichtigung finden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Biogen bittet um Klarstellung, dass die MRT-Aktivität auch als alleiniger Faktor zur Einstufung der Krankheitsaktivität anerkannt wird und/oder vom IQWiG eine Definition der „sehr hohen MRT-Aktivität“ vorgenommen wird, da dieses Kriterium zunächst willkürlich erscheint.</p>
2. Fragestellung S. 7	<b><i>Keine klare Evidenz für die Therapiestrategie: Wechsel innerhalb der Basistherapie</i></b> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG beschreibt, dass unter anderem eine Therapiestrategie in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie der Wechsel innerhalb der Basistherapie sein kann und damit Teil der Fragestellung der Nutzenbewertung ist.</p> <p>Es ergibt sich jedoch aus der verfügbaren Evidenz und aktuell gültigen Leitlinien hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die Therapiesituation „hohe Krankheitsaktivität trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ keine eindeutige Empfehlung für eine solche Therapiestrategie.</p> <p>In den Therapie-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ gibt es keinen Hinweis darauf, dass eine Umstellung von Glatirameracetat auf Interferon (IFN) beta oder umgekehrt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht: <i>„Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils</i></p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><i>andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0.“[5].Das Umstellen wird nur in begründeten Einzelfällen erwogen.</i></p> <p>Die übliche Praxis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Indikation, die Therapiestrategie „Wechsel innerhalb der Basistherapeutika“ zu wählen, wurde in dem aktuellen Beschluss des G-BA zu Ozanimod revidiert: „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bislang wurde für Patienten, die trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden MS-Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, neben den Wirkstoffen Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab auch ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als zweckmäßig angesehen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Ozanimod wurde jedoch deutlich, dass Patienten, die auf eine Basistherapie (Interferone oder Glatirameracetat) nicht ausreichend ansprechen und trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse mehrheitlich nicht mehr für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika in Frage kommen. Vielmehr werden diese Patienten regelhaft auf eine aktivere Therapie mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab umgestellt. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit RRMS, die trotz krankheitsmodifizierender Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.“ [6].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika als Therapiestrategie in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie sollte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und daher auch nicht Teil der Fragestellung sein.</p>
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte S. 10	<b>Bewertung und Berücksichtigung von Endpunkten: Zeit bis zum Auftreten des nächsten bestätigten Krankheitsschubes</b>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Liste der zu berücksichtigenden patientenrelevanten Endpunkte nicht den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Krankheitsschubes“ auf.</p> <p>Die Schubraten sind dabei im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher als in späteren Phasen. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens einen Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [7; 8]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [8]. Jede Art von Schub stellt ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Je länger ein Schub bzw. der erste Schub verhindert werden kann, desto langsamer ist die Progression der Erkrankung zu erwarten. Insbesondere das Auftreten der Krankheitsschübe stellt für Patienten mit MS ein entscheidendes Erlebnis in ihrem Krankheitsverlauf dar, da die Erkrankung somit für den Patienten mit spürbaren Symptomen in Erscheinung tritt und in den meisten Fällen nicht voll reversibel ist. Dementsprechend sieht Biogen eine besondere Relevanz in der Erfassung der Zeit bis zum nächsten bestätigten Krankheitsschub.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Biogen spricht sich dafür aus, dass neben den Endpunkten Krankheitsschübe und bestätigte Krankheitsprogression, jeweils erhoben über die EDSS-Skala und die jeweiligen Funktionssysteme, ebenso die Zeit bis zum Auftreten des nächsten bestätigten Krankheitsschubes in der geplanten Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p>
4.3.3 Netzwerk- Metaanalysen S. 16	<b><i>Netzwerk-Metaanalysen bei hoher Variabilität des Krankheitsbildes</i></b> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt die Möglichkeit und Voraussetzungen für die Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen (NMA) im Rahmen der geplanten Nutzenbewertung und verweist im Detail auf die drei grundlegenden Annahmen – Ähnlichkeit, Homogenität und</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Konsistenz. Diese sind auch aus Sicht von Biogen von herausragender Wichtigkeit und müssen erfüllt sein, um die Studien im Rahmen einer NMA zusammenfassen und die Therapien vergleichen zu können. Dabei muss auch immer die Frage der klinischen Heterogenität der Studienpopulationen zusätzlich zu der Frage der statistischen Heterogenität adressiert werden. Die hohe Variabilität des Krankheitsbildes bei erwachsenen Patienten mit RRMS setzt dem nachvollziehbaren Streben nach einer homogenen Patientenpopulation über viele Studien hinweg starke natürliche Grenzen.</p> <p>Aufgrund der komplexen und dynamischen Pathophysiologie ist der klinische Verlauf der MS selbst zwischen Patienten mit scheinbar ähnlichen Grund- und Erkrankungscharakteristika nicht vorhersagbar [9]. Verlaufsp Parameter wie Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe, Behinderungsprogression und Verlust von Nervensubstanz in Gehirn und Rückenmark sind stark individuell geprägt. Vor allem in der Frühphase der Erkrankung (Disability Status Scale [DSS] &lt; 3) mit einer hohen inflammatorischen Aktivität verläuft die Progression unterschiedlich schnell. Auch der G-BA bestätigt in seinen Beschlüssen und Tragenden Gründen in der Indikation der MS, dass der Krankheitsverlauf bei der schubförmigen MS in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt ist [10].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Durchführung von NMA und die dafür grundlegenden Annahmen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – müssen vor dem Hintergrund der sehr individuell verlaufenden Erkrankung bewertet werden.</p>
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention S. 10	<b><i>Auswirkungen von unterschiedlichen Applikationsformen auf die Sicherheit</i></b> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG verweist in der Beschreibung der Prüf- und Vergleichsintervention für die geplante Nutzenbewertung darauf, dass nicht zwischen unterschiedlichen Applikationsformen und Dosierungen innerhalb eines Wirkstoffs unterschieden wird.</p> <p>In Deutschland sind beispielsweise zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff IFN <math>\beta</math>-1a verfügbar: Mit Avonex<sup>®</sup> werden pro Einzeldosis 30 <math>\mu</math>g IFN <math>\beta</math>-1a einmal wöchentlich <u>intramuskulär</u> verabreicht,</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>während mit Rebif® IFN β-1a in einer Einzeldosis von 44 µg dreimal wöchentlich <u>subkutan</u> appliziert wird. Diese Präparate sind in Bezug auf die zugelassene Einzeldosis des Wirkstoffs sowie hinsichtlich der zugelassenen Applikationsfrequenz und des zugelassenen Applikationswegs verschieden. Dieser Applikationsweg hat sehr wohl Auswirkungen auf die Dimension Sicherheit im Rahmen der unerwünschten Ereignisse. So stehen doch einige mögliche Meldungen von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Applikationsform und der Häufigkeit der Applikation (z. B. Reaktionen an der Injektionsstelle). Daher handelt es sich hierbei nach Ansicht von Biogen um nicht gegeneinander austauschbare Arzneimittel gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V [11].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unterschiede in den Applikationsformen sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da es ggf. zu Unterschieden hinsichtlich der Sicherheit der Arzneimittel kommen kann.</p>

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

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Loma, I. & Heyman, R. 2011. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol*, 9, 409-16.
2. O'Brien, K., Gran, B. & Rostami, A. 2010. T-cell based immunotherapy in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunotherapy*, 2, 99-115.
3. Fletcher, J. M., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Tubridy, N. & Mills, K. H. 2010. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 162, 1-11.
4. Comabella, M. & Houry, S. J. 2012. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol*, 142, 2-8.

5. Gold, R. 2014. Leitlinie - Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)*.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose).
7. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 255, 280-7.
8. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*, 133, 1914-29.
9. Pardo, G. & Jones, D. E. 2017. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *Journal of neurology*, 264, 2351-74.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 – Ocrelizumab.
11. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.

#### **A.1.4 – Merck Serono GmbH**

##### **Autorinnen und Autoren**

- Flügel, Kristin
- Giesl, Nicole
- Hübschen, Michael
- Osowski, Ulrike
- Wagner, Torsten

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Flügel, Kristin; Manager Health Technology Assessment & HEOR
Giesl, Nicole; Junior Manager Health Technology Assessment & HEOR
Dr. med. Hübschen, Michael; Medical Director Neurology & Immunology
Dr. med Osowski, Ulrike; Head of Health Technology Assessment & HEOR
Dr. Wagner, Torsten; Head of Medical Brand Management
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Merck Serono GmbH</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

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

### **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

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

Die Firma Merck Serono GmbH (nachfolgend "Merck") ist mit ihrem Produkt Cladribin-Tabletten (Mavenclad®) direkt am Verfahren A20-60 „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose“ beteiligt. Wir nehmen hiermit Stellung zum vorläufigen Berichtsplan in diesem Projekt.

Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen 7 Wirkstoffe zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*Relapsing-remitting Multiple Sclerosis*, RRMS) verglichen werden. Eingangs geht Merck auf die unterschiedlichen Therapieschemata der verschiedenen Wirkstoffe ein, welche einen Vergleich zwischen den vorliegenden Wirkstoffen erheblich beeinträchtigen. Im vorliegenden Verfahren sollen 5 Dauertherapien (mit unterschiedlichen Applikationswegen und Dosierungsschemata) – Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Teriflunomid – mit 2 diskontinuierlichen Pulstherapien – Alemtuzumab, Cladribin-Tabletten – zu einem willkürlich gewählten Zeitpunkt verglichen werden. Während die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid in Form einer Dauertherapie angewendet werden, erfolgt der Einsatz von Alemtuzumab und Cladribin-Tabletten als Impulstherapie (Biogen Netherlands B.V. 2020a, 2020b; Merck Europe B.V. 2020; Novartis Europharm Limited 2020; Sanofi Belgium 2020; sanofi-aventis groupe 2020; Roche Registration GmbH 2021). Unter der Impulstherapie besteht im Gegensatz zur Dauertherapie eine anhaltende Wirksamkeit, die über den Zeitraum der Wirkstoffexposition hinausgeht (Sorensen und Sellebjerg 2019). Cladribin-Tabletten sind dabei unter den Impulstherapien die einzige orale Therapieoption, die in diesem Anwendungsgebiet zugelassen ist. Innerhalb eines 4-jährigen Behandlungszeitraumes werden Cladribin-Tabletten lediglich während zweier kurzer Phasen zu Beginn der Jahre 1 und 2 an insgesamt maximal 20 Einnahmetagen eingenommen.

Nach Einnahme der ersten Dosis kommt es zu einem schnellen Wirkeintritt, sodass bereits nach 4 Wochen eine Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo messbar ist (Vermersch et al. 2009). Nach 3 Monaten wird bereits ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression beobachtet (Giovannoni et al. 2010). Die Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten zeigt sich außerdem konsistent über alle Altersgruppen hinweg (Rammohan et al. 2012).

Eine Wirkstoffexposition findet bei diesem speziellen Regime lediglich in den ersten 2 Jahren der Therapie statt, während in den Jahren 3 und 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erfolgt (Merck Europe B.V. 2020). Die Therapie ist, wie für die Zulassung nachgewiesen, über die aktive Behandlungsphase hinaus auch in Jahr 3 und 4 wirksam (Merck Europe B.V. 2020). Darüber hinaus zeigten erste Untersuchungen im Rahmen verschiedener Langzeitstudien, dass die Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten auch weit über den 4-jährigen Behandlungszeitraum anhalten kann. Bei Patienten mit anhaltender Wirksamkeit über Jahr 4 hinaus ist entsprechend keine weitere Therapie mit Cladribin-Tabletten oder anderen Medikamenten erforderlich. Erste Ergebnisse der CLASSIC-MS Studie weisen in Übereinstimmung mit italienischen Registerdaten daraufhin, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten auch 8 bis 14 Jahre nach Einnahme der letzten Dosis

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

ohne Folge-Therapie remissionsfrei ist (Giovannoni et al. 2019; Patti et al. 2019; Giovannoni et al. 2020b; Giovannoni et al. 2020c; Patti et al. 2020).

Insgesamt konnte in der klinischen Praxis mit diesem Therapieregime bisher eine hohe Therapieadhärenz beobachtet werden. So wechselten 3 Jahre nach Zulassung von Cladribin-Tabletten in Deutschland lediglich 2,3% (n=106) der 4.596 mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten die Therapie (IQVIA 2020).

Bei der Erkrankung Multiple Sklerose (MS) findet generell eine chronische inflammatorische Immunantwort im Zentralnervensystem statt, die mit einem Abbau der Myelinscheiden, einem Verlust von Axonen sowie Gliose einhergeht (Giovannoni 2017). An diesem Prozess spielen insbesondere autoreaktive Lymphozyten (T- und B-Zellen) eine übergeordnete Rolle (Giovannoni 2017). Durch die orale Impulstherapie mit Cladribin-Tabletten kommt es zu einer gezielten Reduktion autoreaktiver Lymphozyten (Baker et al. 2019). Aufgrund der kurzen Wirkstoffexposition im Rahmen der Impulstherapie führen Cladribin-Tabletten nur kurzzeitig zu einer leichten bis mittleren Reduktion der Lymphozytenzahl (Giovannoni 2017). Bei den meisten Patienten normalisieren sich die Lymphozytenzahlen innerhalb von 9 Monaten nach der letzten Einnahme von Cladribin-Tabletten oder gehen auf eine Lymphopenie Grad 1 zurück, sodass unter Therapie mit Cladribin-Tabletten keine chronische Unterdrückung des Immunsystems erfolgt (Giovannoni 2017). Da Lymphozyten eine wichtige Rolle in der antiviralen Immunantwort spielen, ist die Normalisierung der Lymphozytenzahl von zentraler Bedeutung für ein funktionierendes Immunsystem (Giovannoni 2017; Schweitzer et al. 2020). Gleichzeitig hält die therapeutische Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten auch nach Normalisierung der Lymphozytenzahl an (AlJumah et al. 2020). Unter Therapie mit Cladribin-Tabletten sind Impfungen mit Totimpfstoffen jederzeit möglich, ferner können im Gegensatz zu allen anderen Dauertherapien auch Lebendimpfungen unter Therapie mit Cladribin-Tabletten durchgeführt werden, die bei einer dauerhaften Unterdrückung des Immunsystems und bei stark ausgeprägten Lymphopenien kontraindiziert sind (Sorensen und Sellebjerg 2019; Merck Europe B.V. 2020). Ferner konnte unter Therapie mit Cladribin-Tabletten im Rahmen klinischer Studien sowie in der Praxis nach Markteinführung kein erhöhtes Infektionsrisiko und keine Anhäufung von Nebenwirkungen beobachtet werden (Cook et al. 2011; Baker et al. 2019; Cook et al. 2019b; Cook et al. 2019a; Cook et al. 2020; Giovannoni G et al. 2020).

Ein weiterer relevanter Aspekt, den Merck an dieser Stelle hervorhebt, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) von MS-Patienten. Wie im Berichtsplan erläutert, spielt die HRQoL neben der Wirksamkeit und Sicherheit einzelner Arzneimittel für patientenindividuelle Therapieentscheidungen eine zentrale Rolle. Merck stimmt dem IQWiG zu, dass patientenberichteten Endpunkten (*Patient Reported Outcomes*, PRO) eine besondere Bedeutung im Rahmen der Nutzenbewertung zukommt. Ferner spielen diverse weitere patientenindividuelle Faktoren bei Therapieentscheidungen eine Rolle, unter anderem auch die Lebensumstände sowie die persönlichen Präferenzen der Patienten. Da insbesondere Frauen an MS erkranken und in Deutschland das durchschnittliche Alter bei der Diagnose 33 Jahre beträgt, wird zusätzlich die Familienplanung bei Therapieentscheidungen berücksichtigt (Linker und Chan 2019; MSIF 2021). Cladribin-Tabletten bieten dabei den Vorteil, dass aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 20 Stunden auch eine Schwangerschaft nach dem 2. Einnahmejahr (6 Monate nach der letzten Gabe) möglich ist, mit minimierten *Rebound*-Risiko während und nach der Schwangerschaft (Sorensen und Sellebjerg 2019; Giovannoni et al. 2020a).

Zusammenfassend sind die seitens Merck genannten Aspekte für eine ganzheitliche Betrachtung bzw. Beurteilung der zu untersuchenden Wirkstoffe von zentraler Bedeutung

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

und sollten in einer vergleichenden Nutzenbewertung im Rahmen der verschiedenen Therapiestrategien berücksichtigt werden. Die vom IQWiG beschriebenen Anforderungen passen nicht auf das Therapieschema einer Impulstherapie. Neben den primären Analysen, welche gemäß der vom IQWiG beschriebenen Methodik auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCT) erfolgt, sollten ferner auch Ergebnisse aus *Real World Evidence* (RWE)-Studien sowie Langzeitdaten in die Analyse miteinfließen (für nähere Erläuterungen siehe Abschnitte 3.3 und 3.4 dieser Stellungnahme), mindestens in Form von konfirmatorischen Zusatzanalysen. Ergeben sich anhand dieser Zusatzanalysen vergleichbare Ergebnisse oder Trends, so können diese zumindest zur Bestätigung der Ergebnisse der Netzwerkwerk-Metaanalyse (NMA) dienen.

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b>  <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Fragestellung/ Anmerkungen zu Fragestellung (S. 7) und Abschnitt 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention (S. 9-10)	<p><b>Klärung der NMA im Rahmen der jeweiligen Therapiestrategien</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>In dem Berichtsplan hält das IQWiG folgende Therapiestrategien für denkbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eskalation von einer Basistherapie (etwa Interferone oder Glatirameracetat) auf eine hochwirksame Therapie (bspw. Fingolimod, Ocrelizumab)</li> <li>- Deeskalation, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter</li> <li>- Wechsel innerhalb der Basis- bzw. Eskalationstherapeutika</li> </ul> <p>Daraus ergeben sich 4 Fragestellungen für die Nutzenbewertung.</p> <p>Aus Sicht von Merck lassen sich die Fragestellungen auf Basis der derzeit vorliegenden Studien im Anwendungsgebiet nicht adäquat beantworten.</p> <p>Die Fragestellungen sind nicht differenziert genug und können daher den Besonderheiten der unterschiedlichen Therapie- strategien nicht gerecht werden. Bei der Behandlung mit Cladribin- Tabletten handelt es sich um eine Impulstherapie. Die Behandlung der Patienten erfolgt in 2 aufeinanderfolgenden Jahren. Langzeit- studien zeigen, dass die Therapieeffekte über 4 Jahre hinweg ohne eine weitere Wirkstoffexposition anhalten (Merck Europe B.V. 2020). Die Langzeiteffekte einer Impulstherapie werden durch die vorliegenden Fragestellungen nicht ausreichend abgedeckt. Merck weist darauf hin, dass eine vergleichende Bewertung anhand von</p>

	<p>1-Jahres-Daten einer Impulstherapie sowie den Anforderungen des Krankheitsbildes nach Langzeitwirkung nicht gerecht wird.</p> <p>Zudem wird es kritisch gesehen, dass durch die Definition einer über 12 Monate angewendeten Vorbehandlung Patienten mit hochaktiver MS, die früh eine Therapieeskalation erhalten haben, vom IQWiG ausgeschlossen werden.</p> <p>Des Weiteren bittet Merck um Klärung, welche Therapeutika das IQWiG als Basistherapeutika betrachtet. Auf Seite 7 des vorläufigen Berichtsplans führt das IQWiG beispielhaft Interferone und Glatirameracetat auf. Im weiteren Verlauf des Berichtsplans werden auch Teriflunomid und Dimethylfumarat den Basistherapeutika zugerechnet.</p> <p>Ferner stellt sich die Frage, inwieweit der Beschluss zum Wirkstoff Ozanimod vom 7. Januar 2021, in dem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) feststellt, dass für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) keine geeignete Therapieoption darstellt, die vom IQWiG formulierten Fragestellungen beeinflusst.</p> <p><u>Gewünschte Spezifizierung</u></p> <p>Merck stellt die Möglichkeit einer adäquaten Beantwortung der Fragestellungen durch das IQWiG in Frage. Daher bittet Merck um Umformulierung der Fragestellungen unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapiestrategien. Merck bittet um Klärung, welche der Therapeutika das IQWiG als Basistherapeutika betrachtet. Inwieweit hat zudem der Beschluss des G-BA, wonach ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet anzusehen ist, eine Auswirkung auf die geplanten Fragestellungen?</p>
<p>Methodik/ Anmerkung zu Abschnitt 4.1.1 Population (S. 9) und Definition der hochaktiven RRMS (Abschnitt 1, S. 2-3)</p>	<p><b>Definition hochaktive RRMS</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung definiert das IQWiG die Patientenspopulation wie folgt:</p> <p><i>„Ein hochaktiver Verlauf der RRMS ist dabei definiert als das Auftreten von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich</i></li> <li>▪ <i>≥ 3 neuen oder vergrößerten T2-Läsionen oder ≥ 1 neuen Gd+-Läsion</i></li> </ul> <p><i>trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung.“</i></p> <p>In diesem Zusammenhang wird eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (<i>Disease Modifying Therapy, DMT</i>) auf mindestens 12 Monate festgelegt.</p>

Derzeit existiert, wie im Berichtsplan angeführt, keine einheitliche und allgemein anerkannte Definition von hochaktiver RRMS. In der klinischen Praxis erfolgen Therapieentscheidungen anhand patienten- und arztindividueller Faktoren, sodass eine allgemeingültige Definition von hochaktiver RRMS in diesem Zusammenhang zwar hilfreich wäre, aber auch nicht bindend sein sollte. Im Rahmen der Zulassungsverfahren wurde die Definition von hochaktiver RRMS durch den jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer substanzspezifisch mit der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) diskutiert. Die Zulassungen der einzelnen Wirkstoffe spiegeln dies wider und beinhalten daher keine konkrete Definition. Stattdessen erfolgte in Deutschland die Definition der hochaktiven Patientenpopulation im Rahmen der frühen Nutzenbewertungsverfahren. Diese zeigen deutliche Unterschiede und haben sich seit 2010 stark verändert. Im Berichtsplan des IQWiG wird nun eine weitere Definition vorgeschlagen. Merck weist auf die Problematik hin, dass die Patientenpopulationen aufgrund der abweichenden Definitionen sehr heterogen sind und dies den Vergleich zwischen den Wirkstoffen erschwert. Entsprechend müssen auch die Ergebnisse des Vergleichs differenziert betrachtet werden.

Ferner weicht die im Berichtsplan festgelegte Definition der vollständigen und angemessenen Vorbehandlung von der in aktuellen Nutzenbewertungsverfahren festgelegten und durch das IQWiG sowie den G-BA anerkannten Definition von 6 Monaten ab (Cladribin-Tabletten, Ocrelizumab, Ozanimod) (Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2018a, 2018b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] 2018a, 2018b, 2020; Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2021). In diesem Zusammenhang weist Merck darauf hin, dass es bei Patienten mit hochaktiver RRMS aus medizinischer und ethischer Sicht nicht gerechtfertigt ist, regelhaft 12 Monate bis zu einer Therapie- eskalation abzuwarten, da sonst das Risiko für eine irreversible Behinderungsprogression und neurologische Schäden für den Patienten besteht (Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2016). Vielmehr macht es aus Sicht von Merck Sinn, als adäquate Vorbehandlung die aufgeführten Latenzzeiten der jeweiligen Wirkstoffe heranzuziehen. Insgesamt führt die durch das IQWiG vorgenommene Selektion vorbehandelter hochaktiver Patienten zu sehr kleinen Patientenpopulationen, die die Aussagekraft der Studien deutlich herabsetzt.

Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen und die Situation der klinischen Praxis widerzuspiegeln, fordert Merck die jeweiligen Latenzzeiten der einzelnen Wirkstoffe als ausreichende Vorbehandlungsdauer heranzuziehen und zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen, in der die Patienten ohne Berücksichtigung der Vorbehandlungsdauer ausgewertet werden.

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Spezifizierung, wie mit den heterogenen Definitionen von hochaktiver RRMS im Rahmen der NMA umgegangen werden soll. Festlegung der adäquaten Vorbehandlung anhand der Latenzzeit eines Wirkstoffes. Durchführung einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Vorbehandlungsdauer.</p>
<p>Methodik/ Anmerkung zu Abschnitt 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte (S. 10-11)</p>	<p><b>Aufnahme des Endpunkts NEDA3</b></p> <p>Zur Nutzenbewertung der 7 Wirkstoffe im vorliegenden Verfahren werden durch das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, bestätigte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Schub), Behinderung (bestätigte Behinderungsprogression anhand des <i>Expanded Disability Status Scale</i> [EDSS], Schweregrad der Behinderung anhand des <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> [MSFC]-Index, Gehfähigkeit), Fatigue, Sehstörungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL), Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs), die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), schwerwiegende Infektionen und schwerwiegende Neoplasmen herangezogen. Die vorgenommene Auswahl der Endpunkte ist aus Sicht von Merck unvollständig. Der patientenrelevante kombinierte Endpunkt „Freiheit von Krankheitsaktivität“ (<i>No Evidence of Disease Activity</i>, NEDA3) sollte in die Nutzenbewertung zusätzlich mit aufgenommen werden.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Heute ist bekannt, dass bereits zu Krankheitsbeginn bei MS-Patienten eine schubunabhängige schleichende Neurodegeneration stattfindet, die sowohl anhand kognitiver Einschränkungen als auch mittels Magnetresonanztomografie (MRT)-Befunde nachgewiesen werden kann (Dobson und Giovannoni 2019). T1-hypointense Läsionen zeigen dabei demyelinisierte Regionen mit irreversiblen Axonverlust, die als Folge der Entzündungsprozesse auftreten. Das Auftreten dieser Läsionen korreliert mit neurologischen Funktionsverlusten (Tam et al. 2011). Die Krankheitsaktivität findet somit auch ohne offensichtliche Schübe statt und kann anhand von MRT-Aufnahmen nachgewiesen werden. Auch im Berichtsplan des IQWiG wird auf S. 3 erläutert, dass eine sehr hohe MRT-Aktivität auf Krankheitsaktivität hinweist und möglicherweise bei den betroffenen Patienten verdeckt klinische Symptome auftreten. Klinische Studien, bei denen die Krankheitsaktivität ausschließlich mittels MRT-Aufnahmen gemessen wurde, werden daher in Einzelfällen auch gegebenenfalls im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG herangezogen.</p> <p>Die initiale Läsionslast und die Läsionsentwicklung in Anzahl und Volumen kann darüber hinaus auch für prognostische Zwecke in Bezug auf die Behinderungsprogression und den Grad der</p>

	<p>Behinderung herangezogen werden (Gauthier et al. 2007; Fisniku et al. 2008). Ferner geht aus einer Metaanalyse mit 31 Studien hervor, dass sich der Effekt einer 6 bis 9-monatigen krankheitsmodifizierenden Therapie auf die MRT-Läsionen und dementsprechend auf die Schübe der darauffolgenden 12 bis 24 Monate prognostizieren lässt (Sormani und Bruzzi 2013). Gleichzeitig sind neu auftretende Läsionen innerhalb von 6 bis 24 Monaten unter Beta-Interferon-Therapie ein Indiz für ein schlechtes Therapieansprechen und prognostizieren eine Behinderungsprogression (Pozzilli et al. 2005; Tomassini et al. 2006; Dobson et al. 2014).</p> <p>Aufgrund der oben beschriebenen Erkenntnisse sowie der zunehmenden Verfügbarkeit verschiedener Behandlungsoptionen für MS-Patienten, welche patientenindividuelle, optimierte Therapieentscheidungen ermöglichen, wurde das Erreichen der Freiheit von Krankheitsaktivität als neues Therapieziel in klinischen Studien implementiert (Hegen et al. 2018). Der Endpunkt NEDA3 ist ein kombinierter Endpunkt, der erreicht ist, wenn sowohl keine Schübe als auch keine Behinderungsprogression aufgetreten und keine neuen Läsionen im MRT nachweisbar sind. Anhand des Endpunkts NEDA3 ist es möglich, durch die Einbeziehung von MRT-Daten auch kurzfristige Effekte einer Therapie nach einer kurzen Beobachtungsdauer zu erfassen. Anhand von NEDA3 kann somit frühestmöglich die kombinierte Wirksamkeit einer Therapie auf Klinik und MRT gemessen und eine für den Patienten optimale Behandlung ausgewählt werden. Auf diese Weise kann einem Abbau der Hirnsubstanz, neurologischen Funktionseinschränkungen und einer Minderung der Lebensqualität von MS-Patienten vorgebeugt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Aufnahme von „Freiheit von Krankheitsaktivität“ (NEDA3) als patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Allgemein verzichtet das IQWiG im Berichtsplan darauf, genauere Angaben zu der Operationalisierung der Endpunkte zu geben. Merck bittet daher für die Bereitstellung zusätzlicher Analysen um Spezifizierung der Operationalisierungen, der Auswertungszeitpunkte und der statistischen Methodik.</p>
<p>Methodik/ Anmerkung zu Abschnitt 4.1.4 Studententypen (S. 11)</p>	<p><b>Aufnahme von Real World Evidenz</b></p> <p>Gemäß des vorläufigen Berichtsplans sollen ausschließlich Daten aus RCTs in die Nutzenbewertung einfließen. Das IQWiG begründet dies damit, dass RCTs, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind und daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern. Aus Sicht von</p>

Merck sollten auch Studien zur RWE für die Bewertung herangezogen werden.

#### Begründung

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, für die derzeit keine kurativen Therapieoptionen existieren. Dies bedeutet, dass eine lebenslange Therapie insbesondere bei hochaktiver MS erforderlich ist. In dieser Hinsicht ist es maßgeblich, Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit der verschiedenen Wirkstoffe zu untersuchen.

Im Rahmen von RCT werden UEs zwar systematisch erfasst, dennoch sind sowohl die Fallzahlen als auch die Beobachtungsdauern begrenzt (Singh und Loke 2012; Phillips et al. 2019). Seltene UEs oder Langzeittherapiefolgen werden daher in RCTs i.d.R. nicht ausreichend beobachtet (Singh und Loke 2012; Phillips et al. 2019). Ferner kann die reale Sicherheit in der klinischen Praxis anhand von RCT nicht ausreichend abgebildet werden (Singh und Loke 2012). So besteht bei einer Kurzzeitbetrachtung eines Arzneimittels im Rahmen einer klinischen Studie die Gefahr, dass ein falsch-positives Bild hinsichtlich der Sicherheit entsteht. Bei einer Beschränkung auf RCT würden zudem fast ausschließlich die Zulassungsstudien der verschiedenen Medikamente in dieser Analyse erfasst und damit der Wissensstand zur Sicherheit dieser Medikamente auf den Zeitpunkt der Auswertung dieser Studien „eingefroren“. Nachfolgende wichtige Sicherheitssignale, z. B. im Sinne von sog. „Rote-Hand-Briefen“, oder auch Einschränkungen der Zulassung aufgrund von schwerwiegenden Sicherheitssignalen würden damit nicht berücksichtigt.

Eine alternative Betrachtungsweise bietet die Auswertung von RWE-Daten. So wurde beispielsweise die Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten im Rahmen der Phase IV-Studie CLASSIC-MS erfasst (Giovannoni et al. 2020b). Der finale Studienbericht der Studie CLASSIC-MS wird noch im Jahr 2021 erwartet. In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor bereits an den Zulassungsstudien CLARITY, CLARITY-Extension (Langzeitwirksamkeitsstudie) sowie ORACLE-MS teilgenommen hatten und mit Cladribin-Tabletten behandelt worden waren (Giovannoni et al. 2010; Leist et al. 2014; Comi et al. 2018). Für eine erste Interimsanalyse konnten dabei Langzeitwirksamkeitsdaten aus einer Nachbeobachtungszeit von 8 bis 14 Jahren herangezogen werden (Giovannoni et al. 2020b). Patienten aus den Studien CLARITY, CLARITY-Extension und ORACLE-MS wurden ferner im Rahmen des PREMIERE-Registers nachbeobachtet (Cook et al. 2019b). Im Gegensatz zu den Studien CLASSIC-MS und der CLARITY-Extension, welche die Langzeitwirksamkeit von Cladribin-Tabletten untersuchten, wurde anhand des PREMIERE-Registers die Langzeitsicherheit von Cladribin-Tabletten erhoben. Der finale Report des PREMIERE-Registers liegt bereits vor. Bereits zum Zeitpunkt der Zulassung von Cladribin-Tabletten lagen Langzeitdaten von 5 bis 8 Jahren aus dem PREMIERE-Register

	<p>vor. Anhand einer integrierten Analyse wurden diese Patienten insbesondere hinsichtlich des Auftretens seltener UEs untersucht. So konnte festgestellt werden, dass unter einer Therapie mit Cladribin-Tabletten kein erhöhtes Infektionsrisiko bestand (Cook et al. 2019b; Leist et al. 2020). Ferner können auch weitere Datenquellen, wie beispielsweise <i>Periodic Safety Update Reports</i> (PSURs) oder <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Reports</i> (PBERERs) wertvolle Informationen hinsichtlich der Langzeitsicherheit verschiedener Wirkstoffe liefern.</p> <p>Wie bereits oben beschrieben, sind PROs bedeutsame Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung in der Indikation MS. Merck erhebt in diesem Zusammenhang bereits langjährig Evidenz zur Lebensqualität von RRMS-Patienten, wobei dies aktuell überwiegend im Rahmen von RWE-Studien erfolgt. So wurden verschiedene PRO-Daten zur Erfassung der Lebensqualität und Patientenzufriedenheit in den Studien CLEVER, CLADQoL und CLARIFY erhoben. In der nicht-interventionellen CLEVER-Studie wird anhand des <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM) die Patientenzufriedenheit nach 24 Wochen Behandlung mit Cladribin-Tabletten untersucht (Ziemssen T et al. 2020). Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Patientenzufriedenheit 24 Wochen nach einem Therapiewechsel zu Cladribin-Tabletten verbessert. Ferner wird im Rahmen der noch laufenden nicht-interventionellen Studie (NIS) CLADQoL die Veränderung der Lebensqualität von RMS-Patienten unter Cladribin-Behandlung anhand des <i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i> (MSQoL-54) erhoben (Penner I.-K et al. 2020). Daten nach 12 Monaten zeigten einen Erhalt der Lebensqualität innerhalb des 1. Behandlungsjahres mit Cladribin-Tabletten. Die ebenfalls noch laufende offene Phase IV-Studie CLARIFY-MS untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität von RMS-Patienten nach 24 Monaten anhand des MSQoL-54 sowie die Patientenzufriedenheit anhand des TSQM v1.4 nach 6 Monaten (Brochet et al. 2020). Im Rahmen einer Interimsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach 6 Monaten generell zufrieden mit ihrer Cladribin-Behandlung waren.</p> <p>Durch die Einbeziehung der oben genannten RWE-Studien in die Nutzenbewertung würden wertvolle und aussagekräftige Informationen, nicht nur zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten, sondern insbesondere zur Lebensqualität von MS-Patienten unter Cladribin-Behandlung berücksichtigt werden. Neben den primären Analysen auf Basis von RCT-Daten sollten Ergebnisse aus RWE-Studien sowie Langzeitdaten in Form von confirmatorischen Zusatzanalysen in die Analysen mit einfließen. Zur umfangreichen Bewertung der Sicherheit der Wirkstoffe im Rahmen der NMA sollte daher mindestens im Nachgang der Analyse überprüft werden, ob sich die Ergebnisse zur Sicherheit auch anhand von RWE-Daten bestätigen lassen.</p>
--	--

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Merck befürwortet die Aufnahme von Daten aus RWE-Studien neben RCTs in die Nutzenbewertung. Diese sollten mindestens für eine Zusatzanalyse herangezogen werden, um die Ergebnisse basierend auf Auswertungen von RCT-Daten zu bestätigen. Vorschläge zur Methodik zur Einbeziehung von RWE-Studien in die Evidenzsynthese sind in einer Fallstudie von Jenkins et al. oder Signori et al. im Indikationsgebiet RRMS ausführlich dargelegt (Jenkins et al. 2018; Signori et al. 2020). Jenkins et al. untersuchen und diskutieren unterschiedliche Bayes'sche Verfahren (<i>power transform prior, hierarchical modelling</i>) auch im Kontext der Aussagesicherheit. Signori et al. nutzen ein <i>Propensity-Score</i>-basiertes Verfahren und <i>Inverse-probability-of-Treatment-Weighting</i>, um einen Vergleich von Cladribin-Tabletten mit anderen Standardtherapien zu ziehen. Merck spricht sich für die Einbeziehung solcher Auswertungen im Rahmen der Sensitivitätsanalysen aus.</p>
<p>Methodik/ Anmerkung zu Abschnitt 4.1.5 Studiendauer (S. 11)</p>	<p><b>Mindestbehandlungsdauer</b></p> <p>Das IQWiG erachtet Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten als ausreichend zur vergleichenden Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus Sicht von Merck gilt es klarzustellen, dass es sich hier um die Behandlungsdauer handelt. Ferner ist nach Auffassung von Merck eine Behandlungsdauer von 12 Monaten unzureichend für einen adäquaten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Da die Studiendauer beispielsweise auch eine Auswaschphase enthalten kann, ist hier eine Klarstellung hinsichtlich des Zeitraums unter Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation erforderlich, um die Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu stärken.</p> <p>Gemäß Fachinformation ist für den Wirkstoff Cladribin erst im 2. Behandlungsjahr die volle Dosis erreicht, nach 12 Monaten wurde also formal nur die halbe Dosis gemäß Fachinformation verabreicht (Merck Europe B.V. 2020). Insgesamt ist die Therapie mit Cladribin-Tabletten auf 4 Jahre ausgelegt. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher eine Mindestbehandlungsdauer von 2 Jahren sowie eine Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren erforderlich, um den unterschiedlichen Therapieschemata der Impuls- und Dauertherapie Rechnung zu tragen. Ähnliches trifft auch auf Alemtuzumab zu (Sanofi Belgium 2020).</p> <p>Ferner wird auch im Berichtsplan auf S. 6 angemerkt, dass es sich bei der RRMS um eine lebenslange Erkrankung handelt. Erst nach Jahren kann es dabei zu einer signifikanten Behinderung kommen, sodass aus Sicht des IQWiG Beobachtungen über mehrere Jahre</p>

	<p>erforderlich sind. Im Berichtsplan wird in diesem Zusammenhang weiter erläutert, dass insbesondere bei der Untersuchung der Behinderungsprogression zwar nach 12 bis 24 Wochen bereits eine bestätigte Progression nachweisbar ist, dennoch kann aus Sicht des IQWiG „[...] <i>eine zu kurze Beobachtungsdauer zu einer Überschätzung des Therapieeffekts führen, weil schubbedingte und progressionsbedingte Behinderung nicht zuverlässig unterschieden werden können</i>“. Auch die EMA empfiehlt eine langjährige Beobachtungsdauer bei MS-Patienten, da der Krankheitsverlauf der MS hinsichtlich der Behinderungsprogression relativ schleichend ist. In diesem Zusammenhang wird sogar eine Mindestbeobachtungsdauer von 5 Jahren empfohlen (European Medicines Agency 2015). Wie bereits oben erläutert, sollten daher auch RWE-Studien mit Langzeitdaten in die Bewertung einbezogen werden. In Hinblick auf die Sicherheit ist eine Beschränkung der Analysen auf Daten aus RCTs, die in ihrer Behandlungs- und Beobachtungsdauer begrenzt sind, nachteilig, da auf diese Weise sämtliche Post-Marketing-Erkenntnisse ausgeschlossen und keinen systematischen Eingang in die Bewertung finden würden.</p> <p>Aus Sicht von Merck ist eine langjährige Beobachtungsdauer erforderlich, um langfristige Therapieeffekte adäquat untersuchen zu können. Während für die Beurteilung von Effekten auf Parametern der Entzündungsaktivität (z. B. MRT-Aufnahmen, das Auftreten von Schüben oder die annualisierte Schubrate) eine Behandlungszeit von 12 Monaten ausreichend ist, können langjährige Prozesse, wie beispielsweise Neurodegeneration oder Behinderungsprogression, erst nach Jahren beurteilt werden.</p> <p>Zur Erhebung von Langzeitdaten unter Therapie mit Cladribin-Tabletten wird die Studie CLASSIC-MS durchgeführt (Giovannoni et al. 2020b). Im Rahmen dieser Studie sind bereits Follow-up-Daten über einen Zeitraum von 8 bis 14 Jahren verfügbar. Auf diese Weise konnten bereits Daten zur langfristigen Behinderungsprogression von MS-Patienten erhoben werden. So zeigte sich, dass von insgesamt 147 mit Cladribin-Tabletten behandelten Patienten 94,6% nach einem medianen Zeitraum von 10 Jahren keinen Rollstuhl und 83,7% keine Gehhilfe benötigten. Des Weiteren benötigten 63,3% der Patienten im Mittel nach 10 Jahren keine weitere Therapie. Im Rahmen der Langzeitwirksamkeitsstudie CLARITY-Extension wurde darüber hinaus beobachtet, dass 5 Jahre nach Therapiebeginn etwa drei Viertel der Patienten einen stabilen oder verbesserten EDSS-Score aufwiesen (Giovannoni et al. 2019; Giovannoni et al. 2020c). Gleichzeitig konnte unter der Therapie mit Cladribin-Tabletten in dieser Studie eine konstant niedrige Schubrate von bis zu 5 Jahren erzielt werden. Im italienischen Register CLARINET-MS wurde bei 63,7% der Patienten 5 Jahre nach der letzten Einnahme von Cladribin-Tabletten keine bestätigte Behinderungsprogression im EDSS gemessen (Patti et al. 2019). Diese Erkenntnisse zur</p>
--	--

	<p>Wirksamkeit der Therapie können erst nach langfristiger Beobachtung erzielt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Anstelle der Studiendauer sollte explizit die Behandlungsdauer als relevanter Zeitraum unter Punkt „4.1.5 Studiendauer“ herangezogen werden.</p> <p>Änderung des Zeitraums der Mindestbehandlungsdauer von 12 Monate auf 24 Monate. Ferner sollte eine Mindestbeobachtungsdauer von 4 Jahren herangezogen werden, um den unterschiedlichen Therapieschemata der Impuls- und Dauertherapie Rechnung zu tragen.</p>
<p>Methodik/ Anmerkung zu Abschnitt 4.1.8 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf (S. 12)</p>	<p><b>Nachträglicher Einschluss neu zugelassener Therapiemöglichkeiten</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Das IQWiG merkt im Berichtsplan an: „<i>Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. [...]</i>“. Insbesondere in den letzten Jahren sind zur Behandlung der MS zahlreiche neue Präparate zugelassen worden. Anhand der Angaben im Berichtsplan ist bislang unklar, inwieweit eine Änderung im Zulassungsstatus eines bereits zugelassenen Wirkstoffes in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird und wie neu zugelassene Wirkstoffe in die Nutzenbewertung eingehen.</p> <p><u>Gewünschte Spezifizierung</u></p> <p>Bitte spezifizieren Sie in Abschnitt 4.1.8, inwieweit Änderungen im Zulassungsstatus von Wirkstoffen und auch neu zugelassene Präparate in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
<p>Methodik/ Anmerkungen zu Abschnitt 4.3.3 Netzwerk- Metaanalysen (S. 16- 18)</p>	<p><b>Netzwerk-Metaanalysen</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Das IQWiG benennt auf Seite 18 die Effektmaße, die es für die Nutzenbewertung heranziehen wird und unterscheidet zwischen stetigen (Effektmaß: Standardisierte Mittelwertdifferenz), und binären Endpunkten (Effektmaß: Relatives Risiko). Da Schubraten im Großteil der RCT im Anwendungsgebiet als Zählvariable über das Ratenverhältnis analysiert werden, regt Merck an, das Ratenverhältnis unter Einbeziehung des präferierten statistischen Modells zur Effektschätzung (Poisson-Regression vs. Negative Binomial-Regression) in den Berichtsplan aufzunehmen.</p> <p>Für die Spezifizierung der Subgruppenanalysen fehlt der Trennpunkt für das Merkmal „Alter“. Für Subgruppenanalysen nach „Region“ ist nicht davon auszugehen, dass alle Studien des</p>

	<p>Netzwerkes dieselben Regionen betrachten. Merck schlägt daher vor - in Anbetracht des Alters der Patienten im Anwendungsgebiet, den Trennpunkt von 40 Jahren zu verwenden (&lt; 40 vs. ≥ 40 Jahre) und auf Subgruppenanalysen nach Region zu verzichten. In Bezug auf die Subgruppenanalyse nach „Schweregrad der Erkrankung“ wird aus dem Berichtsplan nicht klar, nach welchen Kriterien zwischen den Subgruppen unterschieden wird. Das IQWiG spricht von einer <i>signifikanten Erhöhung der Anzahl der T2-Läsionen</i> ohne diese näher zu beziffern.</p> <p><u>Gewünschte Spezifizierung</u></p> <p>Merck regt an, das Ratenverhältnis unter Einbeziehung des präferierten statistischen Modells zur Effektschätzung in den Berichtsplan aufzunehmen. Ferner schlägt Merck vor, in Anbetracht des Alters der Patienten im Anwendungsgebiet, den Trennpunkt von 40 Jahren zu verwenden (&lt; 40 vs. ≥ 40 Jahre) und auf Subgruppenanalysen nach Region zu verzichten. Für Subgruppen nach Schweregrad der Erkrankung sollte die Anzahl der T2-Läsionen ergänzt werden.</p>
--	--

## Literaturverzeichnis

1. AlJumah M., Alkhawajah M. M., Qureshi S., Al-Thubaiti I., Ayoub O., Bohlega S. A., Bushnag A., Cupler E., Daif A., El Boghdady A., Hassan A., Al Malik Y., Saeedi J., Al-Shamrany F., Shosha E. und Rieckmann, Peter 2020. *Cladribine Tablets and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pragmatic, Narrative Review of What Physicians Need to Know*. *Neurology and therapy* 9 (1), S. 11–23.
2. Baker D., Pryce G., Herrod S. S. und Schmierer, Klaus 2019. *Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine*. *Multiple sclerosis and related disorders* 30 (2019), S. 176–186.
3. Biogen Netherlands B.V. 2020a. *Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln; Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
4. Biogen Netherlands B.V. 2020b. *Fachinformation TYSABRI® 300 mg; Stand Oktober 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
5. Brochet B., Hupperts R., Langdon D., Solari A., Piehl F., Lechner-Scott J., Montalban X., Selmaj K., Valis M., Rejdak K., Havrdova E.K., Patti F., Alexandri N., Nolting A. und Keller, B. 2020. *Treatment Satisfaction in Patients with Highly active Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Cladribine Tablets: CLARIFY MS Study Interim Analysis*. Poster P1066 präsentiert bei ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
6. Comi G., Cook S., Rammohan K., Soelberg Sorensen P., Vermersch P., Adeniji A. K., Dangond F. und Giovannoni, Gavin 2018. *Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study*. *Therapeutic advances in neurological disorders* 11 (2018), S. 1756285617753365.
7. Cook S., Giovannoni G., Leist T., Comi G., Syed S., Nolting A., Damian D., Galazka A. und Schick, R. 2019a. *Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data*. Poster P1390 präsentiert bei: ECTRIMS; September 2019. ECTRIMS, 2019, Stockholm, Schweden.
8. Cook S., Giovannoni G., Leist T., Comi G., Syed S., Nolting A., Damian D und Schick R 2020. *Updated Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: Integrated Safety Analysis and Post-approval Data*. Poster P514 präsentiert bei: EAN 2020 Virtual Congress; Mai 2020. EAN, 2020.
9. Cook S., Leist T., Comi G., Montalban X., Giovannoni G., Nolting A., Hicking C., Galazka A. und Sylvester, E. 2019b. *Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis*. *Multiple sclerosis and related disorders* 29 (2019), S. 157–167.
10. Cook S., Vermersch P., Comi G., Giovannoni G., Rammohan K., Rieckmann P., Sørensen P. S., Hamlett A., Miret M., Weiner J., Viglietta V., Musch B. und Greenberg, S. J. 2011. *Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17 (5), S. 578–593.
11. Dobson R. und Giovannoni, G. 2019. *Multiple sclerosis - a review*. *European journal of neurology* 26 (1), S. 27–40.
12. Dobson R., Rudick R. A., Turner B., Schmierer K. und Giovannoni, Gavin 2014. *Assessing treatment response to interferon-β: Is there a role for MRI?* *Neurology* 82 (3), S. 248–254.
13. European Medicines Agency 2015. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis rev. 2*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf), abgerufen am: 14.12.2020.

14. Fisniku L. K., Brex P. A., Altmann D. R., Miszkiel K. A., Benton C. E., Lanyon R., Thompson A. J. und Miller, D. H. 2008. *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. Brain: a journal of neurology 131 (2008), S. 808–817.
15. Gauthier S. A., Mandel M., Guttmann C. R. G., Glanz B. I., Khoury S. J., Betensky R. A. und Weiner, H. L. 2007. *Predicting short-term disability in multiple sclerosis*. Neurology 68 (24), S. 2059–2065.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2016. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Fingolimod (neues AWG)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-202/2016-04-11\\_Wortprotokoll\\_end\\_26-04-2016\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-202/2016-04-11_Wortprotokoll_end_26-04-2016_Fingolimod.pdf), abgerufen am: 21.01.2021.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2018a. *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cladribin*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21\\_Geltende-Fassung\\_Cladribin\\_D-327.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf), abgerufen am: 17.11.2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2018b. *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Ocrelizumab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf), abgerufen am: 18.11.2020.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA] 2021. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4651/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567.pdf), abgerufen am: 14.01.2021.
20. Giovannoni G. 2017. *Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 14 (4), S. 874–887.
21. Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Chang P., Hamlett A., Musch B. und Greenberg, Steven J. 2010. *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. The New England journal of medicine 362 (5), S. 416–426.
22. Giovannoni G., Comi G., Rammohan K., Rieckmann P., Vermersch P., Dangond F., Keller B. und Jack D 2019. *Long-term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY and CLARITY Extension Studies*. Poster EP1573 präsentiert bei: ECTRIMS; September 2019. ECTRIMS, 2019, Stockholm, Schweden.
23. Giovannoni G., Galazka A., Schick R., Leist T., Comi G., Montalban X., Damian D., Dangond F. und Cook, Stuart 2020a. *Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety*. Drug safety 43 (7), S. 635–643.
24. Giovannoni G., Leist T. und Di Verdun Cantogno, E. 2020b. *CLASSIC-MS: Long-term Efficacy and Real-World Treatment Patterns for Patients Receiving Cladribine Tablets - Interim Data with 8-14 Years' Follow-up*. ePoster LB1229 präsentiert bei: ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
25. Giovannoni G., Rammohan K., Leist T., Coyle P. K., Keller B., Jack D und Alexandri, N. 2020c. *Durable Efficacy of Cladribine Tablets: Cumulative Relapse Incidence over 5 years in CLARITY and CLARITY Extension*. ePoster P0202 präsentiert bei: ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
26. Giovannoni G, Berger J, Leist T, Jack D, Galazka A, Nolting A und Damian D 2020. *Updated Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Multiple Sclerosis, with Particular Reference to Respiratory Viral Infections and COVID-19*. ePoster P0415 präsentiert bei: ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
27. Hegen H., Bsteh G. und Berger, T. 2018. *'No evidence of disease activity' - is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis?* European journal of neurology 25 (9), S. 1107-e101.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] 2018a. *A17-62 - Cladribin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Version 1.0*. Verfügbar unter: <https://www.g->

- ba.de/downloads/92-975-2205/2017-12-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Cladribin-D-327.pdf, abgerufen am: 17.11.2020.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] 2018b. A18-38 - *Ocrelizumab - Addendum zum Auftrag A18-06 - Version 1.0*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2409/2018-07-11\\_Addendum\\_Ocrelizumab\\_D-332.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2409/2018-07-11_Addendum_Ocrelizumab_D-332.pdf), abgerufen am: 18.11.2020.
  30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] 2020. A20-59 - *Ozanimod (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Version 1.0*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ozanimod\\_D-567.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3833/2020-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ozanimod_D-567.pdf), abgerufen am: 14.01.2021.
  31. IQVIA 2020. *Real World Data for the Cladribin, IMS® LRx Analyzer Datenbank; Stand November 2020*.
  32. Jenkins D., Bujkiewicz S., Martina R., Dequen P. und Abrams K. R. 2018. *Methods for the inclusion of real world evidence in network meta-analysis*. Verfügbar unter: <http://arxiv.org/pdf/1805.06839v1>, abgerufen am: 11.01.2021.
  33. Leist T., Cook S., Comi G., Montalban X., Giovannoni G., Nolting A., Damian D., Syed S. und Galazka, A. 2020. *Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis*. *Multiple sclerosis and related disorders* 46 (2020), S. 102572.
  34. Leist T. P., Comi G., Cree B. A. C., Coyle P. K., Freedman M. S., Hartung H.-P., Vermersch P., Casset-Semanaz F. und Scaramozza, Matthew 2014. *Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial*. *The Lancet Neurology* 13 (3), S. 257–267.
  35. Linker R. A. und Chan, Andrew 2019. *Navigating choice in multiple sclerosis management*. *Neurological research and practice* 1 (2019), S. 1–5.
  36. Merck Europe B.V. 2020. *Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten; Stand Januar 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
  37. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) 2021. *Atlas of MS: Factsheet Germany*. Verfügbar unter: <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/germany>, abgerufen am: 11.01.2021.
  38. Novartis Europharm Limited 2020. *Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln; Stand Dezember 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
  39. Patti F., Visconti A., Capacchione A., Roy S. und Trojano, Maria 2020. *Long-term effectiveness in patients previously treated with cladribine tablets: a real-world analysis of the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS)*. *Therapeutic advances in neurological disorders* 13 (2020), S. 1-10.
  40. Patti F., Visconti A., Capacchione A., Trojano M. und CLARINET-MS Study Group 2019. *Long-term Effectiveness in Patients Previously Enrolled in the Cladribine Tablets Pivotal Trials: A Real-World Evidence Analysis Using Data From the Italian Multiple Sclerosis Registry (CLARINET-MS)*. Poster P617 präsentiert bei: *ECTRIMS 2019; September 2019*. ECTRIMS, 2019, Stockholm, Schweden.
  41. Penner I.-K, Pul R, Kallmann A, Raji A, Richter J, Wagner T, Mueller B, Buescher T und Posevitz-Fejfar A 2020. *CLADQoL CLADribine Tablets Evaluation of Quality of Life) Study: Evaluating QoL 12 Months after Treatment Initiation with Cladribine Tablets*. ePoster P0849 präsentiert bei: *ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress; September 2020*. ACTRIMS-ECTRIMS, 2020.
  42. Phillips R., Hazell L., Sauzet O. und Cornelius, Victoria 2019. *Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review*. *BMJ open* 9 (2), S. e024537.
  43. Pozzilli C., Prosperini L., Sbardella E., Giglio L. de, Onesti E. und Tomassini, V. 2005. *Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience*. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 26 Suppl 4 (2005), S. 174-8.

44. Rammohan K., Giovannoni G., Comi G., Cook S., Rieckmann P., Soelberg Sørensen P., Vermersch P., Hamlett A. und Kurukulasuriya, Nuwan 2012. *Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study*. Multiple sclerosis and related disorders 1 (1), S. 49–54.
45. Roche Registration GmbH 2021. *Fachinformation Ocrevus®; Stand Januar 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
46. Sanofi Belgium 2020. *Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
47. sanofi-aventis groupe 2020. *Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten; Stand September 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.01.2021.
48. Schweitzer F., Laurent S., Fink G. R., Barnett M. H., Hartung H. P. und Warnke, C. 2020. *Effects of disease-modifying therapy on peripheral leukocytes in patients with multiple sclerosis*. Journal of neurology 2020 (Feb 8), S. 1–11.
49. Signori A., Saccà F., Lanzillo R., Maniscalco G. T., Signoriello E., Repice A. M., Annovazzi P., Baroncini D., Clerico M., Binello E., Cerqua R., Mataluni G., Perini P., Bonavita S., Lavorgna L., Zarbo I. R., Laroni A., Pareja-Gutierrez L., La Gioia S., Frigeni B., Barcella V., Frau J., Cocco E., Fenu G., Clerici V. T., Sartori A., Rasia S., Cordioli C., Stromillo M. L., Di Sapio A., Pontecorvo S., Grasso R., Barone S., Barrilà C., Russo C. V., Esposito S., Ippolito D., Landi D., Visconti A. und Sormani, Maria Pia 2020. *Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data*. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation 7 (6), S. 1–11.
50. Singh S. und Loke, Yoon K. 2012. *Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities*. Trials 13 (138), S. 1–8.
51. Sorensen P. S. und Sellebjerg, Finn 2019. *Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis*. Therapeutic advances in neurological disorders 12 (2019), S. 1-6.
52. Sormani M. P. und Bruzzi, Paolo 2013. *MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials*. The Lancet. Neurology 12 (7), S. 669–676.
53. Tam R. C., Traboulsee A., Riddehough A., Sheikhzadeh F. und Li, D. K. B. 2011. *The impact of intensity variations in T1-hypointense lesions on clinical correlations in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 17 (8), S. 949–957.
54. Tomassini V., Paolillo A., Russo P., Giugni E., Prosperini L., Gasperini C., Antonelli G., Bastianello S. und Pozzilli, Carlo 2006. *Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis*. Journal of neurology 253 (3), S. 287–293.
55. Vermersch P., Comi G., Cook S., Giovannoni G., Rammohan K., Rieckmann P., Soelberg-Sørensen P., Chang P., Hamlett A., Musch B., Verjee R., Greenberg S. J. und on behalf of the CLARITY Study Group 2009. *Early onset of effect of treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study*. Poster P817 präsentiert bei: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); September 2009. ECTRIMS, 2009, Düsseldorf, Germany.
56. Ziemssen T, Grothe C, Cepek L, Reifschneider G, Richter J, Büscher T, Wagner T, Müller B und Posevitz-Fejfar A 2020. *CLEVER (CLadribine tablets – EVALuation of thERapy satisfaction): analysis of treatment satisfaction 24 weeks after treatment initiation with cladribine tablets*. Poster IP037 präsentiert bei: 93rd Annual Congress of the German Society of Neurology; November 2020. German Society of Neurology, 2020.

### **A.1.5 – Roche Pharma AG**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Csintalan, Florian
- Flacke, Jan-Paul

# Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Csintalan, Florian; Dr.

Flacke, Jan-Paul; Dr. med.

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)**

- im Namen folgender Institution / Organisation: Roche Pharma AG**
- als Privatperson(en)**

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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


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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1 (S. 2 - 4) 4.1.1 (S. 9)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt in seinem Berichtsplan aus, dass ausschließlich Studien zu Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose (RRMS, Relapsing-remitting multiple Sclerosis) in die Nutzenbewertung aufgenommen werden sollen, die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, wobei der hochaktive Verlauf der RRMS anhand der nachfolgenden trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung vorliegenden Kriterien festgelegt wird (Berichtsplan S. 2ff und S. 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 Schub in den letzten 12 Monaten <b>und zusätzlich</b></li> <li>• ≥ 3 neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder ≥ 1 neuen Gd+-Läsion</li> </ul> <p>Als vollständige und angemessene Vorbehandlung definiert das IQWiG hierbei eine krankheitsmodifizierende Therapie, die über einen Zeitraum von <b>mindestens 12 Monaten</b> bei kontinuierlicher Behandlung (z. B. mit Interferonen) erfolgt ist oder das Durchlaufen eines vollständigen Behandlungszyklus gemäß Zulassung.</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte zu diesen Definitionen anmerken, dass trotz des Fehlens einer allgemein anerkannten Definition der hochaktiven RRMS ein zentrales Charakteristikum dieses Erkrankungsphänotyps in der unkontrollierten Krankheitsaktivität besteht (1). Aufgrund der Irreparabilität neuronaler Strukturen sollte eine akut nicht ausreichend kontrollierte Entzündungsaktivität möglichst sensitiv und frühzeitig erfasst werden, damit schnellstmöglich eine Therapieeskalation eingeleitet werden kann (2). Es wurde bereits gezeigt, dass die Behinderungsprogression bei Patienten mit hochaktiver RRMS schneller voranschreitet, wenn keine frühzeitige Eskalationstherapie mit einem hochwirksamen Immuntherapeutikum erfolgt (3). Für einen möglichst frühzeitigen Nachweis einer Krankheitsaktivität nimmt die mittels MRT erfolgende Diagnostik einen zentralen Stellenwert ein. Der Nachweis einer fehlenden Krankheitsaktivität im MRT zur</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Verlaufskontrolle gewinnt als modernes Therapieziel zunehmend an Bedeutung (4).</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht die Roche Pharma AG in der nachfolgenden Definition einen hochaktiven Verlauf einer vorththerapierten RRMS, die jegliche mit einem Krankheitsschub vereinbare Aktivität möglichst früh detektiert (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten <b>oder</b></li> <li>• <math>\geq 3</math> neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder <math>\geq 1</math> neuen Gd+-Läsion</li> </ul> <p>Zudem sollte die erforderliche Behandlungsdauer mit einem krankheitsmodifizierenden Arzneimittel vor Therapieeskalation auf eine durchgehende, <b>mindestens sechsmontatige</b> Therapiedauer geändert werden. Eine Untergrenze, nach der ein mögliches Versagen der im Versorgungskontext relevanten krankheitsmodifizierenden Basistherapien abgeschätzt werden kann, zeichnet sich bereits hinreichend nach drei bis sechs Monaten ab (6). Darüber hinaus sollten Patienten nicht zu lange auf unzureichend wirkenden Therapien belassen werden, um die Entstehung funktionaler Defizite zu verhindern. Für den Bereich der Erstlinienbehandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS wurde bereits gezeigt, dass die Behandlung mit Präparaten aus dem Bereich der hochwirksamen Eskalationstherapie mit einem geringeren Risiko einer Umwandlung in eine sekundär progrediente multiple Sklerose im Vergleich zur Erstbehandlung mit Präparaten aus dem Bereich der krankheitsmodifizierenden Basistherapie einhergeht (7).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ein hochaktiver Verlauf einer adäquat-vorththerapierten RRMS liegt trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung bei Zutreffen der nachfolgenden Kriterien vor :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten <b>oder</b></li> <li>• <math>\geq 3</math> neue oder vergrößerte T2-Läsionen oder <math>\geq 1</math> neuen Gd+-Läsion</li> </ul> <p>Von einer adäquaten Vorbehandlung wird ausgegangen, wenn eine durchgehende, <b>mindestens sechsmontatige</b> Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden MS-Arzneimittel vorlag.</p>

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

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen [online]., 2020.
2. Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord*; 17:75–83, 2017. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.003.
3. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*; 76(5):536–41, 2019. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
4. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis - Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol*; 22(3):261–3, 2019. doi: 10.4103/aian.AIAN\_159\_19.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*; 83(3):278–86, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
6. 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) [online], 2018.
7. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*; 321(2):175–87, 2019. doi: 10.1001/jama.2018.20588.

### **A.1.6 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Ederle, Helena
- Wolff, Alexandra
- Zietze, Henny Anna

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Ederle, Helena; Dr.
Wolff, Alexandra
Zietze, Henny Anna
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>
<input checked="" type="checkbox"/> <b>im Namen folgender Institution / Organisation: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>
<input type="checkbox"/> <b>als Privatperson(en)</b>

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1. (S.3)	<p><u>Anmerkung:</u>  <b>Definition der hochaktiven RRMS</b>            Im Berichtsplan zur vergleichenden Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose wird der Verlauf einer hochaktiven schubförmig remittierenden Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, RRMS) definiert durch das Auftreten von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten <b>und</b> zusätzlich</li> <li>• <math>\geq 3</math> neuen oder vergrößerten T2-Läsionen <b>oder</b> <math>\geq 1</math> neuen Gd+-Läsion</li> </ul> <p>trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierenden Therapie.</p> <p>Sanofi merkt an, dass durch die aufgeführten Definitionspunkte lediglich eine sehr spezifische Teilpopulation des hochaktiven Patientenpools abgebildet wird. Insbesondere wird auch die Teilmenge der therapienaiven Patientinnen und Patienten ausgeschlossen.</p> <p>Durch die daraus resultierenden Teilpopulationsbetrachtungen in den relevanten Studien ist neben einem Bruch der Randomisierung ein Power-Verlust zu erwarten und die Aussagekraft der Ergebnisse zu hinterfragen. Darüber hinaus ist eine untere Grenze hinsichtlich der Patientenzahlen einer solchen Teilpopulation zu definieren, um zu gewährleisten, dass keine Rückschlüsse auf Patienten-individuelle Daten gezogen werden können. Dies könnte im Einklang mit den geltenden Limitationen für Subgruppenanalysen erfolgen, d. h. Analysen werden nur durchgeführt, falls die zu betrachtende Teilpopulation mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
1. (S.4)	<p><u>Anmerkung:</u>  <b>Basis- und Eskalationstherapien versus Stufentherapieschema</b></p> <p>Im Abschnitt „Ziele der Behandlung“ wird die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) zum einen nach dem Stufentherapieschema des Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)<sup>1</sup> beschrieben, welches eine Einteilung der MS in mild/moderate und (hoch)aktive Verlaufsformen, sowie den Einsatz verschiedener Wirkstoffe bei diesen Verlaufsformen empfiehlt. Zum anderen werden gleichzeitig die Begriffe Basis- und Eskalationstherapie verwendet, wodurch es zu einer Mischung von Begrifflichkeiten kommt, die zu einem unterschiedlichen Verständnis vom Einsatzgebiet der zur Verfügung stehenden Wirkstoffen führen können.</p> <p>Aus Sicht von Sanofi wird heutzutage in der klinischen Praxis von der Einteilung in Basis- und Eskalationstherapie vermehrt Abstand genommen, da mit den neuen Therapien auch hochwirksame Therapien bei therapienaiven Patientinnen und Patienten eingesetzt werden können<sup>2</sup>, was eine patientenindividuelle und somit gezieltere Therapie ermöglicht<sup>3</sup>.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus diesem Grund schlägt Sanofi vor, sich in Bezug auf die MS-Therapie auf einen einheitlichen Wortlaut zu verständigen und sich dabei auf das „Stufentherapieschema“ zu beziehen (Einteilung der MS-Therapien nach ihrem Einsatz bei mild/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen).</p>
1. (S.4)	<p><u>Anmerkung:</u>  <b>Ergänzung zu „Interferone und Glatirameracetat“</b></p> <p>Wie im Berichtsplan erwähnt, werden gemäß der Konsultationsfassung der aktualisierten S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die verfügbaren Wirkstoffe in die Wirksamkeitskategorien 1, 2 und 3 eingeteilt, wonach Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid der Wirksamkeitskategorie 1 entsprechen<sup>3</sup>. Gleichzeitig werden Glatirameracetat und Interferone im weiteren Textverlauf des Berichtsplans als „erste medikamentöse Therapie im Krankheitsverlauf“ beschrieben, Dimethylfumarat und Teriflunomid jedoch ausgelassen.</p> <p>Sanofi weist darauf hin, dass nach dem aktuellen Stand der referenzierten Konsultationsfassung aufgrund „der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, insbesondere für Beta-Interferone und Glatirameroide,...“ zu Beginn des Krankheitsverlaufs in der Regel Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden sollen (Empfehlung A25 [Konsens], S. 20 von 192)<sup>3</sup>, wonach auch Dimethylfumarat und Teriflunomid die erste medikamentöse Therapie im Krankheitsverlauf darstellen können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi bittet um die Umsetzung der vorgeschlagenen textlichen Änderung.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
2. (S.7)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nach der Vorstellung verschiedener Therapiestrategien gemäß der Individualität der Krankheitsverläufe werden in Tabelle 1 die Fragestellungen der Nutzenbewertung durch das IQWiG aufgeführt. Die erste Fragestellung strebt hierbei einen Vergleich einer „Eskalationstherapie vs. einem Wechsel innerhalb der Basistherapie“ an.</p> <p>Wie die 7 zu untersuchenden Wirkstoffe dabei in Basis- und Eskalationstherapie einzuteilen sind, ist dabei unklar, deshalb bittet Sanofi um eine genauere Kategorisierung.</p> <p>Zusätzlich sei an dieser Stelle noch einmal auf die obige 2. Anmerkung „Basis- und Eskalationstherapien versus Stufentherapieschema“ hingewiesen, die zu einer eindeutigeren Abgrenzung der Wirkstoffe bei der Therapieeinteilung führen könnte.</p>
4.1.1 (S.9)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Laut Berichtsplan wird eine vollständige und angemessene Vorbehandlung als eine krankheitsmodifizierende Therapie über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten bei kontinuierlicher Behandlung (z. B. mit Interferonen) oder als das Durchlaufen eines vollständigen Behandlungszyklus gemäß Zulassung definiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi weist darauf hin, dass z. B. die Behandlung mit Alemtuzumab (Lemtrada®) durch diese Kriterien nicht vollständig abgebildet wird, da die Behandlung gemäß Zulassung aus 2 initialen Phasen im Abstand von 12 Monaten besteht<sup>4</sup>. Bei Bedarf können bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen gegeben werden. Aus diesem Grund schlägt Sanofi eine Anpassung des Wortlauts „vollständigen Behandlungszyklus gemäß Zulassung“ zu „einer vollständigen Behandlung gemäß Zulassung“ vor.</p>
4.1.3 (S.10)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Unter Punkt 4.1.3 werden patientenrelevante Endpunkte für die Untersuchung der Nutzenbewertung aufgezählt. Die Endpunkte werden jedoch nicht weiter definiert. Um eine konsistente und transparente Vorgehensweise zu gewährleisten, sollte die gewünschte Operationalisierung je Endpunkt angegeben werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sanofi bittet um die Ergänzung der Operationalisierungen der aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte.</p>
4.3.5 (S.19)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Unter Punkt „4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ werden die Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und geografische Region, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Analysen einbezogen werden sollen, genannt. Diese Faktoren werden jedoch nicht weiter spezifiziert oder definiert.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Sanofi bittet um eine konkrete Definition der Subgruppenkategorien, vor allem für die Faktoren Alter, Schweregrad der Erkrankung und geografische Region.

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

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

<sup>1</sup> Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. Qualitätshandbuch MS/NMOSD; Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose/Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKNMS\\_Qualitaetshandbuch\\_04.01.2021.pdf](https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKNMS_Qualitaetshandbuch_04.01.2021.pdf)

<sup>2</sup> Ziemssen T et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the Topaz Extension Study. CNS Drugs 2020; 34, 973–988. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>

<sup>3</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902\\_MS-LL\\_Hauptteil\\_Konsultationsfassung\\_KKNMS\\_202008\\_final.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-LL_Hauptteil_Konsultationsfassung_KKNMS_202008_final.pdf)

<sup>4</sup> Sanofi. LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>

**A.1.7 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**

**Autorinnen und Autoren**

- Rasch, Andrej
- Werner, Sebastian

## Stellungnahme zum Berichtsplan

Berichtnr: A20-60

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

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

**Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden**

*Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*

Dr. Rasch, Andrej

Dr. Werner, Sebastian

**Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)**

- im Namen folgender Institution / Organisation: Verband forschender Arzneimittel e.V.**
- als Privatperson(en)**

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

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 1, S. 2-3 und 4.1.1. S. 9	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG definiert für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation im Berichtsplan wie folgt: „Ein hochaktiver Verlauf der RRMS ist dabei definiert als das Auftreten von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> Schub in den letzten 12 Monaten und zusätzlich</li> <li>• <math>\geq 3</math> neuen oder vergrößerten T2-Läsionen oder <math>\geq 1</math> neuen Gd+-Läsion trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung.“</li> </ul> <p>Als vollständige und angemessene Vorbehandlung wird eine krankheitsmodifizierende Therapie über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten bei kontinuierlicher Behandlung (z. B. mit Interferonen) oder das Durchlaufen eines vollständigen Behandlungszyklus gemäß Zulassung angesehen.“</p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Definition ist neu und wurde bislang nicht im Rahmen von Nutzenbewertungen im Therapiegebiet der RRMS angewendet. Die Einführung einer neuen Definition ist daher insb. vor dem Hintergrund der medizinischen Erkenntnisse und der bisherigen Nutzenbewertungspraxis zu überprüfen.</p> <p>Festzustellen ist zunächst, dass es derzeit keine einheitliche und allgemein anerkannte Definition einer hochaktiven RRMS gibt. So heißt es in der aktuellen Version der S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, dass die Daten- und Studienlage eine verbindliche Definition (noch) nicht zulässt. Vielmehr unterliege die Einschätzung, ob eine hochaktive RRMS vorliegt dem Ermessensspielraum der Neurologen (1).</p> <p>Von zentraler Bedeutung ist jedoch, dass im vorliegenden Erkrankungsgebiet eine unkontrollierte Krankheitsaktivität besteht (1). Durch die irreversiblen Auswirkungen auf neuronale Strukturen sollte eine Entzündungsaktivität möglichst früh erfasst werden, damit rechtzeitig eine Therapieeskalation eingeleitet werden kann (2). Im klinischen Alltag sind dabei klinische Parameter (z. B. Schübe) und bildgebende Parameter (z. B. Läsionen) zur</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>Bestimmung der Krankheitsaktivität gleichermaßen relevant (1,3,4,5). Während Schübe ein sichtbares klinisches Symptom der Krankheitsprogression darstellen, äußern sich Läsionen zwar nicht zwangsläufig im Erscheinungsbild der Erkrankung. Subklinische, im MRT erkennbare, aktive Läsionen trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie sind jedoch Abbild akuter Entzündungsprozesse und Zeichen einer interventionsbedürftigen hohen Krankheitsaktivität. Deshalb ist eine MRT-Aktivität bereits für sich allein genommen ein relevantes Kriterium zur Definition einer hochaktiven RRMS. Die Relevanz der bildgebenden Parameter zeigt sich in den etablierten Operationalisierungen in den Zulassungsstudien. Die gleichwertige Relevanz von klinischen wie bildgebenden Parametern (ODER-Verknüpfung) bei der Beurteilung der hohen Krankheitsaktivität entspricht zum anderen auch der jahrelangen Bewertungspraxis des IQWiG und des G-BA unter Berücksichtigung der Expertise durch medizinische Fachgesellschaften (3, 4, 5). So wurde z. B. die hochaktive RRMS in Verfahren zu Ozanimod wie folgt definiert: <math>\geq</math> Schub unter krankheitsmodifizierender Therapie in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn ODER <math>\geq 1</math> GdE Läsion zu Baseline trotz krankheitsmodifizierenden Therapie in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn. Die Anwendung einer ODER-Verknüpfung ist somit zugleich erforderlich, um eine konsistente Bewertungsgrundlage sicherzustellen. Zudem sollten in Anlehnung in die zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Voraussetzungen der MRT-Aktivität weniger spezifisch formuliert werden. In Abwesenheit eindeutiger Evidenz zu Anforderungen in der Art und der Anzahl der Läsionslast erscheint die Einführung einer neuen Definition insgesamt nicht zielführend.</p> <p>Hinsichtlich der vorgeschlagenen Definition für eine vollständige und angemessene Vorbehandlung ist darauf hinzuweisen, dass bereits ein Zeitraum von 3 bis 6 Monaten ausreichend für die Beurteilung des Therapieerfolges ist. Die Verlängerung des Zeitraums auf 12 Monate als angemessener Behandlungszyklus ist vor diesem Hintergrund nicht nachvollziehbar. Auch aus medizinischer Sicht erscheint es nicht gerechtfertigt, 12 Monate bis zu einer Therapieeskalation abzuwarten, da sonst das Risiko für eine irreversible Behinderungsprogression und neurologische Schäden für den Patienten besteht. Auch gemäß der Bewertungspraxis des IQWiG und der Beschlusspraxis des G-BA wird eine deutlich kürzere Dauer für eine vollständige und angemessene Vorbehandlung als angemessen angesehen. Im patientenindividuellen Fall können laut G-BA auch 3 Monate ausreichend sein. (3, 4, 5).</p> <p>Zudem ist anzumerken, dass die angestrebte Auswertepopulation auf der Grundlage der neuen Definition voraussichtlich nur zum kleinen Teil oder gar nicht durch die vorliegenden Studien aus den vergangenen Jahren bedient werden kann. Insbesondere ist hier die Voraussetzung des Re-Baselining kritisch zu betrachten.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für Definition einer hochaktiven RRMS sollte für die Berücksichtigung der klinischen (Schübe) oder bildgebenden Krankheitsaktivitäten (Läsionen) in einer ODER-Verknüpfung verwendet werden. Dabei sollte die MRT-Aktivität in der Art und Anzahl weniger spezifisch formuliert werden. Die erforderliche Behandlungsdauer für eine vollständige und angemessene Vorbehandlung sollte ein kürzerer Zeitraum in Anlehnung an die bisherigen Nutzenbewertungen und die Beschlusspraxis des G-BA definiert werden.
Abschnitt 4.1.3, S. 10-11	<u>Anmerkung:</u> Im Berichtsplan definiert das IQWiG eine Reihe an patientenrelevanten Endpunkten, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen. Die Berücksichtigung der Berichtsplan aufgeführten Endpunkte ist grundsätzlich zu begrüßen. Neben der Schubrate sollte jedoch auch die „Zeit bis zum Schub“ als patientenrelevanter Endpunkt in den Berichtsplan aufgenommen werden. Dadurch wird die Berücksichtigung einer patientenrelevanten und gängigen Operationalisierung der Krankheitsschübe sichergestellt. Die Berücksichtigung der Zeit bis zu einem Schub ist zugleich erforderlich, um eine konsistente Bewertungsgrundlage mit den vergangenen Nutzenbewertungen des IQWiG und G-BA-Beschlüssen sicherzustellen, in denen der Endpunkt berücksichtigt wurde (6, 7, 8).  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung des Endpunktes „Zeit bis zum Schub“ als patientenrelevanter Endpunkt.
Abschnitt 4.3.3, S. 16	<u>Anmerkung:</u> Als Voraussetzung zur Durchführung der Netzwerk-Metaanalysen soll eine Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme stattfinden. Demnach liegt Ähnlichkeit vor, „wenn Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Effektschätzungen in allen Studien vergleichbar ausgeprägt sind. Dazu zählen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Studiencharakteristika (z. B. Studiendauer)</li><li>• Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht)</li><li>• Krankheitscharakteristika (z. B. Schubrate und EDSS-Score, jeweils zu Studienbeginn)</li><li>• Interventionscharakteristika (z. B. Begleittherapien)</li><li>• Endpunktoptimalisierung (z. B. Effektmaß)</li></ul> <i>Sind Faktoren, die auf Ähnlichkeit geprüft werden, in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt, wird nicht mehr von einer ausreichenden Ähnlichkeit ausgegangen und es erfolgt keine gemeinsame Analyse.“</i> Die o.g. Charakteristika und Operationalisierungen werden nur beispielhaft genannt. Zugleich wird nicht näher konkretisiert, ab wann die untersuchten

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Faktoren als in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt gelten.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Faktoren zur Prüfung der Ähnlichkeitsannahme sollten näher konkretisiert werden. Ebenso sollte dabei klargestellt werden, ab wann bei der Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme die Unterschiede als bedeutsam gelten sollen.
Abschnitt 4.2.1, S. 13	<u>Anmerkung:</u> Bei den geplanten Herstelleranfragen sollen, sofern erforderlich, Zusatzanalysen angefordert werden. Hierzu werden jedoch im Berichtsplan keine Fristen angegeben.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die potenziellen Herstelleranfragen zu Zusatzanalysen sollte eine angemessene Frist von mind. 4 Wochen angegeben werden.

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

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902\\_MS-LL\\_Hauptteil\\_Konsultationsfassung\\_KKNMS\\_202008\\_final.pdf](https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/09/200902_MS-LL_Hauptteil_Konsultationsfassung_KKNMS_202008_final.pdf).
2. Fernández O. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? Multiple Sclerosis and Related Disorders 2017; 17: 75–83.
3. 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_nAWG\\_D-198\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf)
4. 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 – Ozanimod [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07\\_AM-RL-XII\\_Ozanimod\\_D-567\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf)
5. 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 – Ocrelizumab

[online]. 2018 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ocrelizumab\\_D-332\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf)

6. 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 – Teriflunomid [online]. 2014 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Teriflunomid\\_2013-10-01-D-078\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf)

7. 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 – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_nAWG\\_D-198\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf)

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte–Nr. 313 Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [https://www.iqwig.de/download/a15-12\\_fingolimod\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf?rev=117386](https://www.iqwig.de/download/a15-12_fingolimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf?rev=117386)