

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teriflunomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]).

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet der schubförmigen Multiplen Sklerose (relapsing multiple Sclerosis [RMS]) die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Da die RRMS eine Teilmenge der RMS ist, gilt die Festlegung des G-BA auch für das zugelassene Anwendungsgebiet von Teriflunomid.

Der pU wählt Interferon beta-1a (IFN β -1a) unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt sich jedoch auf IFN β -1a 44 μ g s. c. 3-mal pro Woche (Rebif), eines der Präparate aus dieser Wirkstoffgruppe. Die zum Vergleich mit Rebif ausgestaltete Recherche würde Studien zum Vergleich anderer Präparate innerhalb der Wirkstoffgruppe nicht identifizieren. Gemäß der Festlegung des G-BA sind jedoch alle Darreichungsformen und damit alle IFN β -1a Präparate zu berücksichtigen. Insgesamt hat die Einschränkung der Vergleichstherapie des pU jedoch keine Konsequenz auf das vorliegende Bewertungsergebnis.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA Beta-Interferon 1a (IFN β -1a) durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

In die Bewertung wurde eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Teriflunomid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen (TENERE). Die Studie wurde offen durchgeführt und verglich Teriflunomid mit IFN β -1a 44 μ g s. c. (Rebif). Die Behandlungsdauer von Patienten variierte zwischen minimal 48 Wochen und (erwartet) maximal 118 Wochen.

Der pU führte unterstützend zum direkten Vergleich, einen indirekten Vergleich von Teriflunomid gegenüber IFN β -1a 44 μ g s. c. (Rebif) durch, für den er 3 Studien vorlegte. Dabei verglichen 2 Studien Teriflunomid mit Placebo (TEMPO, TOWER) und eine Studie IFN β -1a 44 μ g s. c. (Rebif) mit Placebo (PRISMS). Der pU führte einen indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo durch („indirekter Vergleich“) und fasste den resultierenden Effektschätzer mit dem Ergebnis der direkt vergleichenden TENERE-Studie zu einer Gesamtaussage zusammen („indirekter Vergleich + TENERE“). Dieser indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid aus dem direkten Vergleich zu stützen. Zum einen ist der Studienpool des indirekten Vergleichs aufgrund der vom pU gewählten Einschränkung auf das Wirkstoffpräparat IFN β -1a 44 μ g s. c. (Rebif) unvollständig. Zum anderen bestehen bei mehreren Punkten Zweifel an der inhaltlichen Ähnlichkeit der Studien. Darüber hinaus wurde die vorliegende Heterogenität zwischen den Studien TEMPO und TOWER im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht adäquat berücksichtigt.

Da der indirekte Vergleich nicht geeignet war, Aussagen zum Zusatznutzen von Teriflunomid zu stützen, erfolgte die Bewertung allein auf Basis der direkt vergleichenden Studie TENERE. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für diese Studie als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte (mit Ausnahme der Gesamtmortalität) wurde aufgrund der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie der grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte als hoch eingestuft.

Mortalität

In den Behandlungsarmen der Studie TENERE sind keine Patienten verstorben. Die Studie war aufgrund ihrer Größe und auch ihrer Dauer aber nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich der Mortalität aufzudecken. Ein geringerer Nutzen / Zusatznutzen von Teriflunomid ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Weder hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte noch hinsichtlich der Endpunkte zur Behinderungsprogression zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den schubbezogenen Endpunkten zeigten die Effektschätzer eher einen ungünstigen Effekt von Teriflunomid. Bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression lagen die Effektschätzer um den Nulleffekt. Aufgrund der breiten Konfidenzintervalle kann bei beiden Endpunkten mehr als eine Verdoppelung des Risikos zuungunsten von Teriflunomid nicht ausgeschlossen werden. Die Studie war aufgrund der kurzen Studiendauer nicht geeignet, um relevante Effekte hinsichtlich der Behinderungsprogression nachzuweisen. Ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN β -1a kann hinsichtlich der Endpunkte zur Morbidität nicht sicher ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Teriflunomid ist für diese Morbiditätsendpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie TENERE wurde die symptomsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben, die mit der Symptomatik der Erschöpfung (Fatigue) einhergeht. Sie wurde mittels Fatigue Impact Scale (FIS) gemessen. Beim FIS-Gesamtwert sowie den Werten der 3 Subskalen (kognitive, physische und psychosoziale Dimension) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist zu beachten, dass ein großer Teil der Daten nach 48 Wochen nicht explizit beobachtet wurden (Teriflunomid: 23 [22 %], Rebif: 32 [33 %]). Es bleibt unklar, inwieweit die dem verwendeten MMRM-Modell (Mixed-effects Model with Repeated Measures) zugrunde liegenden Annahmen tatsächlich zutrafen.

Andere Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. generische Instrumente) wurden in der Studie TENERE nicht angewendet. Zusammenfassend ist hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen von Teriflunomid nicht belegt.

Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht maßgeblich und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Für diesen Endpunkt ist ein geringerer / größerer Schaden von Teriflunomid nicht belegt.

Beim Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei Behandlungsabbrüche aufgrund von Schwangerschaft bzw. aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) nicht als relevante Ereignisse gewertet wurden. Eine Sensitivitätsanalyse, in der auch Behandlungsabbrüche aufgrund von Untersuchungen (Laborwertveränderungen) berücksichtigt wurden, zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist ein geringerer / größerer Schaden von Teriflunomid nicht belegt.

Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome traten bei der Behandlung mit IFN β -1a häufiger auf als mit Teriflunomid. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Die Mehrheit dieser Ereignisse war von milder bzw. moderater Intensität. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials beider Endpunkte ergibt sich für Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Teriflunomid.

Alopezie und Diarrhö traten bei der Behandlung mit Teriflunomid häufiger auf als mit IFN β -1a. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant. Die Mehrheit dieser Ereignisse war von milder bzw. moderater Intensität. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials beider Endpunkte, ergibt sich für Alopezie und Diarrhö jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Teriflunomid.

Übelkeit und Erbrechen traten bei der Behandlung mit Teriflunomid häufiger auf als mit IFN β -1a. Das Ergebnis war statistisch signifikant bei allerdings nur geringfügiger Effektstärke. Für diesen Endpunkt ist, im Kontext der frühen Nutzenbewertung, ein größerer Schaden von Teriflunomid nicht belegt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenauswertungen lagen im Dossier des pU nur für den relevanten Endpunkt jährliche Schubrate vor. Für diesen Endpunkt zeigten sich keine relevanten Subgruppeneffekte bzw. Effektmodifikationen für die untersuchten Merkmale (Geschlecht, Alter, Region, Expanded Disability Status Scale [EDSS]-Wert zu Studienbeginn, Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren und Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden MS-Wirkstoffen). Aufgrund der fehlenden Subgruppenauswertungen zu anderen relevanten Endpunkten können heterogene Behandlungseffekte insgesamt nicht beurteilt werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Auf der Grundlage von besonderen Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte mit gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) und Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen). Auf beiden Seiten wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Dabei liegen die positiven Effekte (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome) jeweils mit Ausmaß „beträchtlich“ vor, während auf der negativen Seite ein Effekt das Ausmaß „beträchtlich“ (Alopezie) und ein Effekt das Ausmaß „gering“ (Diarrhö) aufweist. Bezüglich der Morbiditätsendpunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFN β -1a nicht sicher ausgeschlossen werden.

In der Abwägung der positiven und negativen Effekte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Demnach gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zusammen.

Tabelle 2: Teriflunomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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