

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.06.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die im Mai 2014 erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fingolimod. Diese Erweiterung umfasst erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, engl. relapsing-remitting multiple sclerosis), die eine Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als Interferon-beta (IFN- β) erhalten haben.

Dabei ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	GA oder IFN- β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	Fortführung der mit GA ^a begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen
<p>a: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebietes ist diese Benennung jedoch nicht relevant. GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>		

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

In die Bewertung wurde die Studie TRANSFORMS, eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten, eingeschlossen. Verglichen wurden Fingolimod und IFN- β 1a. Es wurden insgesamt 866 Patienten in die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme eingeschlossen, von denen allerdings nur 402 Patienten (46,4 %) eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Von den 402 Patienten mit hoher Krankheitsaktivität hatten 263 Patienten (30,4 % der gesamten Studienpopulation) eine vollständige Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten. Lediglich 42 der 263 Patienten (knapp 5 % der gesamten Studienpopulation) waren dabei mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt und entsprachen damit der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (17 Patienten im Fingolimod-Arm und 25 Patienten im IFN- β 1a-Arm). Dies reduziert die Aussagekraft der Studie für die vorliegende Fragestellung deutlich.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für einige Endpunkte als hoch eingestuft.

Mortalität*Todesfälle*

Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Todesfälle damit nicht belegt.

Morbidität*Krankheitsschübe*

Es zeigte sich für keine der Auswertungen zu Krankheitsschüben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Krankheitsschübe damit nicht belegt.

Behinderungsprogression

Es zeigte sich für keine der Auswertungen zur Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Behinderungsprogression damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zum Schweregrad der Behinderung für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für den Schweregrad der Behinderung damit nicht belegt.

Fatigue

Die Erhebung der Fatigue wurde mittels mFIS-Fragebogen durchgeführt. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur Fatigue für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Fatigue damit nicht belegt.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels PRIMUS Activities erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Aktivitäten des täglichen Lebens damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die EQ-5D-VAS damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels PRIMUS QoL erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Nebenwirkungen damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, lagen keine Daten für einen Vergleich von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Fingolimod für diese Population nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierender Therapie als IFN- β erhalten

haben, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Da der pU für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

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

Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	GA oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	Fortführung der mit GA ^b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.	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.</p> <p>b: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.</p> <p>GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remitierende Multiple Sklerose</p>		

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