

IQWiG-Berichte – Nr. 262

Fingolimod

(Addendum zum Auftrag A14-21)

Addendum

Auftrag: A14-43
Version: 1.0
Stand: 28.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod
(Addendum zum Auftrag A14-21)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.11.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-43

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes

Schlagwörter: Fingolimod, Multiple Sklerose – Schubförmige, Nutzenbewertung

Keywords: Fingolimod, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergänzende Angaben zu UE	2
2.2 Ergänzende Angaben zur Erhebung der Fatigue	5
2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β	3
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FIS	Fatigue Impact Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IFN- β	Interferon beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale (Zwischenversion für die Validierung der U-FIS)
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale (validierte verkürzte Version der FIS)
PT	preferred term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
RRMS	schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
SOC	system organ class
UE	unerwünschte Ereignisse
U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.11.2014 (ergänzt am 18.11.2014) mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-21 (Nutzenbewertung von Fingolimod [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Fingolimod wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens an den G-BA übermittelt [2,3], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4]. Dabei handelt es sich zum einen um Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE), zum anderen um Angaben zur Fatigue Impact Scale (FIS).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU ergänzend vorgelegten Angaben zu UE und zur FIS beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Ergänzende Angaben zu UE

In der Dossierbewertung A14-21 [1] wurde bemängelt, dass der pU für die relevante Teilpopulation 1 (Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose [RRMS], vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β]) in seinem Dossier keine vollständigen Daten zu spezifischen UE aus der TRANSFORMS-Studie vorgelegt hatte [4]. Diese Daten wurden vom pU mit den Stellungnahmen ergänzt.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Ergebnisse. Aufgrund der geringen Größe der relevanten Teilpopulation (42 Patienten insgesamt, davon 17 Fingolimod-Patienten und 25 IFN- β -Patienten) wurden nur solche UE aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten einer Gruppe auftraten. Dies entspricht mindestens 2 Patienten im Fingolimod-Arm bzw. mindestens 3 Patienten im IFN- β -Arm.

Wegen der geringen Größe der relevanten Teilpopulation wurden p-Werte zu einem unbedingten exakten Test berechnet (CSZ-Methode nach [5], selbst berechnet). Relative Risiken (RR) und zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle werden nur dann dargestellt, wenn das Testergebnis statistisch signifikant ist. Dabei kann es aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden zu Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) kommen. Maßgeblich für die Entscheidung hinsichtlich der statistischen Signifikanz ist das Ergebnis des p-Wertes aus dem unbedingten exakten Test.

Tabelle 1: Ergebnisse UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β

Studie SOC PT	Fingolimod		IFN- β		Fingolimod vs. IFN- β
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Studie TRANSFORMS					
Nebenwirkungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17	11 (64,7)	25	9 (36,0)	k. A. 0,071
Nasopharyngitis	17	5 (29,4)	25	4 (16,0)	k. A. 0,334
Rhinitis	17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A. 0,454
Harnwegsinfektion	17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	k. A. 0,094
Erkrankungen des Nervensystems	17	10 (58,8)	25	6 (24,0)	2,45 [1,10; 5,47] 0,024
Kopfschmerz	17	4 (23,5)	25	4 (16,0)	k. A. 0,602
Schwindelgefühl	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Paresthesie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Untersuchungen	17	6 (35,3)	25	0 (0)	18,78 [1,13; 312,8] ^c 0,001
Alaninaminotransferase erhöht	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Leberenzym erhöht	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen	17	6 (35,3)	25	8 (32,0)	k. A. 0,909
Rückenschmerzen	17	5 (29,4)	25	1 (4,0)	7,35 [0,94; 57,50] ^d 0,023
Myalgie	17	1 (5,9)	25	4 (16,0)	k. A. 0,334
Arthralgie	17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A. 0,155
Psychiatrische Erkrankungen	17	5 (29,4)	25	5 (20,0)	k. A. 0,566
Depression	17	3 (17,6)	25	3 (12,0)	k. A. 0,617
Schlafstörung	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094

(fortgesetzt)

Tabelle 1: Ergebnisse UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Fingolimod		IFN- β		Fingolimod vs. IFN- β
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17	4 (23,5)	25	4(16,0)	k. A. 0,602
Alopezie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Augenerkrankungen	17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A. 0,454
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17	3 (17,6)	25	7 (28,0)	k. A. 0,566
Übelkeit	17	1 (5,9)	25	3 (12,0)	k. A. 0,567
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A. 0,180
Gutartige Neubildung der Haut	17	2 (11,8)	25	1 (4,0)	k. A. 0,422
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A. 0,180
Pollakisurie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A. 0,094
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17	2 (11,8)	25	19 (76,0)	0,15 [0,04; 0,58] < 0,001
grippeähnliche Erkrankungen	17	1 (5,9)	25	9 (36,0)	0,16 [0,02; 1,17] ^d 0,026
Ermüdung	17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A. 0,155
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17	2 (11,8)	25	2 (8,0)	k. A. 0,708
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17	2 (11,8)	25	1 (4,0)	k. A. 0,422
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17	2 (11,8)	25	3 (12,0)	k. A. > 0,999
a: RR und KI werden nur dargestellt, sofern der Effekt gemäß unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach [5]) statistisch signifikant ist.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
c: RR und KI wurden durch den pU unter Verwendung eines Korrekturterms von 0,5 bestimmt, der zu jeder Zelhäufigkeit addiert wurde.					
d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
IFN- β : Interferon beta; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: system organ class; PT: preferred term					

Die Ergebnisse zeigen für die UE Erkrankungen des Nervensystems (system organ class, SOC), Untersuchungen (SOC) und Rückenschmerzen (preferred term, PT) jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Fingolimod. Die Patientenrelevanz des Ergebnisses zur SOC „Untersuchungen“ ist dabei fraglich, da der Unterschied primär auf Laborwertveränderungen beruht. Dem gegenüber zeigt sich für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Gunsten von Fingolimod, wobei das Ergebnis offenbar maßgeblich durch das Ereignis grippeähnliche Erkrankungen (PT) bedingt ist.

Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl unpräzise. Eine Ableitung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu den UE Erkrankungen des Nervensystems, Rückenschmerzen und grippeähnliche Erkrankungen auf Basis der Konfidenzintervalle erscheint in der vorliegenden, speziellen Datensituation nicht sinnvoll², zumal die Konfidenzintervalle der UE Rückenschmerzen und grippeähnliche Erkrankungen das relative Risiko von 1 umfassen.

In der Gesamtschau zeigen die UE-Daten keinen eindeutigen Vor- oder Nachteil von Fingolimod gegenüber IFN- β . Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Dossierbewertung A14-21, u.a. zu den Endpunkten „Schübe“ und „Behinderungsprogression“, ergibt sich daher weiterhin kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β in der Teilpopulation 1 (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β]).

2.2 Ergänzende Angaben zur Erhebung der Fatigue

In der Dossierbewertung A14-21 [1] wurde angemerkt, dass im Dossier des pU [4] unklar blieb, welcher Fragebogen in der TRANSFORMS-Studie zur Erhebung der Fatigue verwendet wurde. Hintergrund war zum einen die inkonsistente Verwendung der Bezeichnungen mFIS (modified FIS) und U-FIS (unidimensional FIS) im Dossier. Zum anderen hatte der pU angegeben, den 39 Fragen umfassenden Fragebogen mFIS zu verwenden, verwies dabei jedoch auf die Publikationen Elbers 2011 und Kos 2005 zum MFIS, einer verkürzten Version der FIS mit 21 Fragen [6,7]. Diese Diskrepanz konnte der pU auch in der Anhörung zur Dossierbewertung A14-21 nicht auflösen [8].

Im Nachgang zur Anhörung hat der pU ergänzende Informationen zur Erhebung der Fatigue in der TRANSFORMS-Studie nachgereicht [3]. Aus diesen geht hervor, dass in der TRANSFORMS-Studie nicht der validierte MFIS-Fragebogen, der 21 Fragen umfasst, eingesetzt wurde, sondern ein nicht validierter Fragebogen, der 39 Fragen umfasst und lediglich eine Zwischenversion auf dem Weg zur Validierung der U-FIS darstellte. Diesen bezeichnet der pU als mFIS. Er wird in der zugehörigen Validierungspublikation der U-FIS als „draft 39-item version of the U-FIS“ bezeichnet [9].

² Dieses Vorgehen entspricht dem in der Dossierbewertung A11-23 zu Fingolimod bei einer ähnlichen Datensituation.

Die Auswertung der mit der mFIS erhobenen Daten erfolgte im Dossier des pU so, als ob sie mit dem Fragebogen für die U-FIS erhoben worden wären. Allerdings unterscheiden sich mFIS und U-FIS wesentlich voneinander: Zum einen umfasst die mFIS 39 Fragen, die U-FIS 22 Fragen (eine Untermenge der 39 Fragen der mFIS). Zum anderen hat die mFIS 5 Antwortkategorien je Frage, die U-FIS jedoch nur 4. Die naive Auswertung der mit der nicht-validierten Draft-Version der U-FIS (also der mFIS) erhobenen Daten so, als ob sie mit dem Fragebogen für die U-FIS erhoben worden wären, ist daher nicht adäquat, und die vom pU berichteten Ergebnisse zur U-FIS aus der TRANSFORMS-Studie sind insgesamt nicht sinnvoll interpretierbar. Damit ändern sich die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-21 zum Endpunkt Fatigue durch die ergänzenden Angaben des pU nicht.

2.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend ändern weder die ergänzenden Angaben zu den UE noch die ergänzenden Angaben zur Erhebung der Fatigue die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-21: Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β in der Teilpopulation 1 (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β]) ist nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-21 [online]. 26.09.2014 [Zugriff: 24.11.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 245). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 245: Fingolimod (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-21. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Nachtrag zur mündlichen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel bezüglich der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Gilenya mit dem Wirkstoff Fingolimod. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novartis Pharma. Fingolimod (Gilenya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 A; schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 16.06.2014 [Zugriff: 24.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-552/2014-06-16_Modul4A_Fingolimod.pdf.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Elbers RG, Rietberg MB, Van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res* 2011; 21(6): 925-944.
7. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11(1): 76-80.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach §35a SGB V zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet): Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/123/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
9. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Mult Scler* 2009; 15(10): 1228-1238.