

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 1 und Fragestellung 3

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

Ergebnisse für Fragestellung 2

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

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Tabelle 3: Cladribin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung ^b mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN-β 1a oder 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patientinnen und Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	IFN-β 1a oder 1b	Zusatznutzen nicht belegt

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

b: Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. mindestens 6 Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als 6 Monate betragen und muss begründet werden.

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.