

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer hochaktiven oder rasch fortschreitenden schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS).

Gemäß der Festlegung des G-BA zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Fingolimod.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fingolimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder und Jugendliche ( $\geq 10$ und $< 18$ Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie,		
A1	für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist	Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	<b>IFN-<math>\beta</math> 1a</b> oder IFN- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
Kinder und Jugendliche ( $\geq 10$ und $< 18$ Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS <sup>c</sup>		
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	<b>IFN-<math>\beta</math> 1a</b> oder IFN- $\beta$ 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes <sup>b</sup>
<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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von <math>\geq 10</math> und <math>&lt; 18</math> Jahren) nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>c: Definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-<math>\beta</math>: Interferon-beta; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>		

Die Bewertung wird gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Der pU hat auf eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA im Vorfeld der Dossiererstellung verzichtet und legt der vorliegenden Bewertung Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen aus dem Jahr 2016 zugrunde. Dadurch weicht er teilweise von der Festlegung des G-BA für Kinder und Jugendliche ab.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse zu Fragestellung A1: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Behandlung vorbehandelter Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist, wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Ergebnisse zu Fragestellung A2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist**

In die Nutzenbewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist, wird die Studie PARADIGMS eingeschlossen.

#### ***Studiendesign***

Die PARADIGMS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Fingolimod mit IFN- $\beta$  1a bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit RRMS vergleicht.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche ( $\geq 10$  Jahre bis  $< 18$  Jahre), die  $\geq 1$  Schub im letzten Jahr oder  $\geq 2$  Schübe in den letzten 2 Jahren oder  $\geq 1$  Gadolinium aufnehmende T1-Läsion (Gd-Läsion) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten.

Insgesamt wurden 215 Kinder und Jugendliche randomisiert und einer Behandlung mit Fingolimod (N = 107) oder IFN- $\beta$  1a (N = 108) zugeteilt. Die Kinder und Jugendlichen wurden gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen behandelt.

Die Dauer der verblindeten Phase der Studie wurde durch eine Protokolländerung von einer festen Dauer von 24 Monaten auf eine flexible Dauer von bis zu maximal 24 Monaten geändert. Nach Ende der verblindeten Phase der Studie, konnten die Kinder und Jugendlichen innerhalb einer offenen Extensionsphase (bis zu 5 Jahren) auf eine Therapie mit Fingolimod wechseln bzw. diese weiterführen. Die Extensionsphase der Studie läuft derzeit noch. Die vorliegende Bewertung basiert ausschließlich auf Daten aus der verblindeten Phase der Studie zum Datenbankschluss 11.08.2017.

***Für die Fragestellung A2 relevante Teilpopulation***

Die für die Fragestellung A2 relevante Teilpopulation umfasst Kinder und Jugendliche ( $\geq 10$  und  $< 18$  Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist.

Diese relevante Population stellt eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie dar. In seinem Dossier legt der pU Auswertungen einer Teilpopulation vor, in die er alle Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS einschließt, die mit einer Basistherapie vorbehandelt waren. Die Operationalisierung der Kriterien „hochaktive RRMS“ und „vollständiger und angemessener Zyklus“ ist dabei auch angemessen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation ist dennoch nicht verwertbar, da der pU das Kriterium „Wechsel der Basistherapie“ bei der Auswahl der Teilpopulation nicht beachtet hat. Dies führt dazu, dass bei etwa 70 % der Patientinnen und Patienten der vom pU gewählten Teilpopulation die nachweislich inadäquate Basistherapie mit IFN- $\beta$  1a fortgeführt wurde.

Der pU präsentiert zu der vom ihm präsentierten Teilpopulation D allerdings auch Subgruppenanalysen unterteilt nach Art der Vortherapie (IFN- $\beta$  1a vs. IFN- $\beta$  1b vs. Glatirameracetat). Für die vorliegende Fragestellung können daher die Subgruppendaten der mit IFN- $\beta$  1b und Glatirameracetat vorbehandelten Patientinnen und Patienten zur Bewertung herangezogen werden, da für diese Population ein Wechsel innerhalb der Basistherapie stattgefunden hat.

Da die resultierende relevante Teilpopulation nur sehr geringe Patienten- und Ereigniszahlen aufweist, sind die Ergebnisse dieser Teilpopulation sehr unpräzise. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse primär qualitativ betrachtet und darauf basierend das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt abgeleitet.

***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die PARADIGMS-Studie als niedrig eingestuft. Mit Ausnahme der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität wird das jeweilige endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen übrigen Endpunkten als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

***Mortalität******Gesamtmortalität***

Bis zum Ende der verblindeten Phase der PARADIGMS-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten. Es ergibt sich daher weder ein Vor- noch ein Nachteil von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)*

Zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe werden 2 Operationalisierungen (jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub) herangezogen, die gemeinsam interpretiert werden. Bei beiden Operationalisierungen zeigt sich eine Effektschätzung zugunsten von Fingolimod in vergleichbarer Größenordnung gegenüber IFN- $\beta$  1a. Dabei zeigt sich nur für die Operationalisierung Zeit bis zum ersten bestätigten Schub ein statistisch signifikantes Ergebnis. Insgesamt ergibt sich für den Endpunktkomplex bestätigte Krankheitsschübe ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

#### *Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)*

Zur Beurteilung der bestätigten Veränderung der Behinderung werden die Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression sowie bestätigte Verbesserung der Behinderung herangezogen, die gemeinsam interpretiert werden.

Abhängig von der Operationalisierung zeigen sich jeweils unterschiedliche Ergebnisse. Während sich zur bestätigten Behinderungsprogression ein numerischer Unterschied zuungunsten von Fingolimod zeigt, ergibt sich für die bestätigte Verbesserung der Behinderung ein numerischer Unterschied zugunsten von Fingolimod. Keiner der Effekte erreicht jedoch statistische Signifikanz. Insgesamt ergibt sich für den Endpunktkomplex bestätigte Veränderung der Behinderung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den PedsQL erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar. Zum einen fehlen Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten. Zum anderen fehlen Informationen zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz in den einzelnen Studienarmen.

### ***Nebenwirkungen***

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbrüche wegen UEs traten in beiden Behandlungsarmen kaum auf. Für nicht schwere spezifische UEs zeigen sich keine derart auffälligen Unterschiede, dass sich hieraus ein Vor- oder Nachteil für Fingolimod ableiten ließe.

Dabei liegen zu spezifischen UEs aus den Bereichen psychiatrischen Erkrankungen oder Herzerkrankungen keine relevanten Daten vor.

Insgesamt ergibt sich für den Komplex „Nebenwirkungen“ kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Ergebnisse zu Fragestellung B1: therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, liegen aufgrund einer nicht sachgerechten Operationalisierung der vom pU präsentierten Teilpopulation keine relevanten Daten zur Bewertung vor.

### **Fragestellung B2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer RRMS trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie, liegen aufgrund einer nicht sachgerechten Operationalisierung der vom pU präsentierten Teilpopulation sowie nicht angemessenen Vergleichstherapie keine relevanten Daten zur Bewertung vor.

### **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 Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung A1: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist***

Für Fragestellung A1 wurde keine relevante Studie identifiziert. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

#### ***Fragestellung A2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist***

Für Fragestellung A2 ergibt sich für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel der Basistherapie angezeigt ist, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a. Dieser basiert auf dem für den Endpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ beobachteten Vorteil von Fingolimod. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in der vorliegenden Datensituation nicht quantifizierbar.

***Fragestellung B1: therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS***

Aufgrund einer nicht sachgemäßen Operationalisierung der vom pU präsentierten Teilpopulation liegen für Fragestellung B1 keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

***Fragestellung B2:***

Aufgrund einer nicht sachgemäßen Operationalisierung der Teilpopulation sowie einer nicht adäquaten Vergleichstherapie liegen für Fragestellung B2 keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

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