

IQWiG-Berichte – Nr. 746

**Fingolimod
(multiple Sklerose bei Kindern
und Jugendlichen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-87
Version: 1.0
Stand: 27.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-87

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Clemens Warnke, Universitätsklinikum, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Cornelia Rüdig
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Fingolimod, multiple Sklerose – schubförmige remittierende, Nutzenbewertung, NCT01892722

Keywords: Fingolimod, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment, NCT01892722

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung A1: hochaktive RRMS, Eskalationstherapie	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)	11
2.3.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)	11
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)	12
2.4 Fragestellung A2: hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	13
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.4.1.2 Studiencharakteristika und Studiendesign	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	22
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	23
2.4.2.3 Ergebnisse.....	25
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	30
2.4.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	30
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	31
2.5 Fragestellung B1: rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv	32

2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv).....	32
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv).....	35
2.5.3	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv).....	35
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv).....	35
2.6	Fragestellung B2: rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt.....	35
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt).....	35
2.6.1.1	Vom pU herangezogene Studie	36
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt).....	36
2.6.3	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt).....	36
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt).....	36
2.7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	37
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.8.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	38
2.8.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	39
2.8.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	39
2.8.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	39
2.8.3.2	Studienpool	40
2.8.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4).....	41
2.8.4.1	Studiendesign und Population	41
2.8.4.2	Verzerrungspotenzial	43
2.8.4.3	Ergebnisse.....	44
2.8.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	44
2.8.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	44
2.8.4.3.3	Studienergebnisse.....	48
2.8.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	48
2.8.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)	48
2.8.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4).....	48
2.8.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4).....	48

2.8.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	49
2.8.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
2.8.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	49
2.8.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	50
2.8.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	50
2.8.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	50
2.8.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	50
2.8.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	50
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	51
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Modul 3 E und Modul 3 F Abschnitt 3.2).....	51
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	52
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Modul 3 E, Modul 3 F, Abschnitt 3.3).....	55
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5 Literatur	67
Anhang A – Fragestellung A2: hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie.....	69
A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub	69
A.2 – Forest Plots zu Metaanalysen	70
A.3 – Nebenwirkungen.....	73
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fingolimod	3
Tabelle 3: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fingolimod	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation und Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	19
Tabelle 9: Angaben zu Studienverlauf der gesamten Studienpopulation und Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	21
Tabelle 10: Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	23
Tabelle 12: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, jährliche Schubrate, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidity, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	27
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie).....	28
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung A2 - hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie).....	30
Tabelle 17: Charakterisierung der Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen mit rasch fortschreitender RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	34
Tabelle 18: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
Tabelle 19: Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA und den Angaben des pU	52
Tabelle 20: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	60
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	61

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient 62

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) zur Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a 73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat) – Datenbankschluss 14.07.2017	69
Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate bestätigter Schübe (Effektmaß Rate Ratio; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	70
Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Effektmaß Hazard Ratio; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	70
Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt bestätigte Progression (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	70
Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt bestätigte Verbesserung Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	71
Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL patientenberichte Gesamtscore; Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	71
Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt SUEs (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	71
Abbildung 9: Metaanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	72

Abbildung 10: Metaanalyse zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	72
Abbildung 11: Metaanalyse zum Endpunkt grippeähnliche Erkrankungen (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd-Läsion	Gadolinium aufnehmende T1-Läsion
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
i. m.	intramuskulär
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal important Difference
MRT	Magnetresonanztomografie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, E und F, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 D, E und F (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, E und F, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, E und F, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ^a
Kinder und Jugendliche (≥ 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 ^b
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^c		
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
<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: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 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-β: 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- β 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- β 1a bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit RRMS vergleicht.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre), die ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 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- β 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 (≥ 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- β 1a fortgeführt wurde.

Der pU präsentiert zu der vom ihm präsentierten Teilpopulation D allerdings auch Subgruppenanalysen unterteilt nach Art der Vortherapie (IFN- β 1a vs. IFN- β 1b vs. Glatirameracetat). Für die vorliegende Fragestellung können daher die Subgruppendaten der mit IFN- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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.

Tabelle 3: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche (≥ 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung ^c	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^c			
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	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: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 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-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

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

2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Fingolimod.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fingolimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche (≥ 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 ^b
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^c		
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
<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: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 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-β: Interferon-beta; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung A1: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist (kurz: hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)
- Fragestellung A2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist (kurz: hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)
- Fragestellung B1: therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (kurz: rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)
- Fragestellung B2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (kurz: rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

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 (siehe Abschnitt 2.8.1).

Die Bewertung wird gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien und anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung A1: hochaktive RRMS, Eskalationstherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 24.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 25.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Dies entspricht dem Ergebnis der Informationsbeschaffung des pU, der ebenfalls keine relevante Studie zu dieser Fragestellung identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)

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, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)

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, hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Fingolimod ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A1 – hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung A2: hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 24.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 25.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie NCT01892722 (PARADIGMS ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. IFN-β: Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika und Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PARADIGMS	RCT, doppelblind, parallel	Pädiatrische (≥ 10 bis < 18 Jahre) ^b Patientinnen und Patienten mit RRMS; ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 1 Gd-positive Läsion innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss, EDSS 0–5,5	Fingolimod (N = 107) IFN-β 1a (N = 108) davon relevante Teilpopulation: ▪ Fragestellung A1 ^{c, d} ▪ Fragestellung A2 ^e : ▫ Fingolimod (n = 9 ^f) ▫ IFN-β 1a (n = 11 ^f) ▪ Fragestellung B1 ^g : ▫ Fingolimod (n = 22) ▫ IFN-β 1a (n = 13) ▪ Fragestellung B2 ^{c, h}	Screening: 45 Tage Behandlung: ▪ Verblindete Phase: bis zu 24 Monate ⁱ ▪ Optionale Extensionsphase: nicht verblindet, nur Fingolimod, maximal 60 Monate Nachbeobachtung: ▪ mindestens 3 Monate bis maximal zum Studienende	87 Zentren in 26 Ländern: Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Slowakei, Spanien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland ▪ Verblindete Phase: 07/2013–07/2017 ^j ▫ Datenbankschluss der finalen Analyse: 11.08.2017 ▪ Extensionsphase: laufend	primär: jährliche bestätigte Schubrate sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung / aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: bei Vorliegen einer bestimmten Altersgrenze als Kontraindikation in nationaler Zulassung von IFN-β 1a (AVONEX), wurden in dem jeweiligen Land keine Kinder und Jugendlichen unter dieser Altersgrenze eingeschlossen</p> <p>c: keine Daten oder keine relevanten Daten. Diese Teilpopulation wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie für die eine Eskalation der Therapie angezeigt war</p> <p>e: Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (die nicht IFN-β 1a war) für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist war</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben</p> <p>h: Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS trotz krankheitsmodifizierender Therapie</p> <p>i: Durch eine Protokolländerung (16.11.2016) wurde das Studiendesign von einer festen Studiendauer von 24 Monaten auf ein flexibles, informationsbasiertes Design mit einer maximalen Studiendauer von 24 Monaten geändert. Abbruch des verblindeten Teils der Studie soll demnach bei Erreichen einer Power von 80 % zu Detektion eines relativen Behandlungseffektes von 50 % zur jährlichen Schubrate (2-seitiges 5 % Alpha-Level) erfolgen.</p> <p>j: Basierend auf verblindeter Abschätzung der erforderlichen Patientenzahlen, wurde die verblindete Phase der Studie am 14.07.2017 beendet.</p> <p>EDSS: Expanded-Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Intervention	Vergleich
PARADIGMS	Fingolimod, oral, 1 x täglich, <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körpergewicht ≤ 40 kg 0,25 mg^a ▪ Körpergewicht > 40 kg 0,5 mg ▪ Erstdosis oder erste Dosis nach Wiederaufnahme nach Unterbrechung muss unter besonderer Beobachtung erfolgen 	IFN-β 1a, 30 µg / 0,5 ml Lösung i. m., 1 x wöchentlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Innerhalb der ersten 3 Injektion kann durch Injektion von ¼- oder ½-Inkrementen des finalen Volumens (0,5 ml) auf die volle Dosis auftitriert werden.
	Keine weiteren Dosisanpassungen vorgesehen	Keine weiteren Dosisanpassungen vorgesehen
	+	+
	Placebo-Injektion i. m. 1 x wöchentlich für IFN-β 1a	Placebo 1 x täglich, oral für Fingolimod
	Prämedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antipyretisches Analgetikum zur Prophylaxe grippeähnlicher Symptome 	
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva ▪ Immunglobuline, monoklonale Antikörper ▪ Lebendvakzine bis 2 Monate nach letzter Dosis ▪ andere MS Therapeutika ▪ Antiarrhythmika, Herzfrequenz verringernde Wirkstoffe 	
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Symptomkontrolle ▪ Antipyretisches Analgetikum zur Behandlung grippeähnlicher Symptome 	
a: Patientinnen und Patienten erhalten höhere Dosis sobald KG stabil (3 Monate lang) über 40 kg liegt IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Beschreibung des Studiendesigns

Die PARADIGMS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Fingolimod mit IFN-β 1a – intramuskulär (i. m.) appliziert – bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit RRMS vergleicht.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre), die ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 1 Gd-Läsion innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten. Die Diagnose und Einteilung der MS basierten auf den revidierten Konsensuskriterien für pädiatrische MS von 2007 und den revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [3,4].

Insgesamt wurden 215 Kinder und Jugendliche randomisiert und einer Behandlung mit Fingolimod (N = 107) oder IFN- β 1a (N = 108) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region (Ost-, Westeuropa, Mittel- und Südamerika, Nordamerika, Australien) und Pubertätsstatus (vorpubertär, pubertär). Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs.

Die Kinder und Jugendlichen wurden gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema behandelt, was den jeweiligen Fachinformationen entspricht [5,6].

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. Entsprechend den Kriterien der Protokolländerung wurde die verblindete Phase der Studie im Juli 2017 abgebrochen, nachdem eine Power von 80 % zu Detektion eines relativen Behandlungseffektes von 50 % für den primären Endpunkt erreicht worden war. 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 Fragestellung A2 relevante Teilpopulation

Die für Fragestellung A2 relevante Population umfasst Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RMMS 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 (im Dossier des pU als Teilpopulation D bezeichnet) 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- β 1a fortgeführt wurde (siehe Abschnitt 2.8.4.1).

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

Zu dieser relevanten Teilpopulation liegen keine Patientencharakteristika vor. Im Folgenden werden daher die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der vom pU zur Bewertung herangezogenen Teilpopulation D (beinhaltet auch mit IFN- β 1a vorbehandelte Patientinnen und Patienten) präsentiert.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation und Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	PARADIGMS			
	Gesamtpopulation		mit Basistherapie vorbehandelte Teilpopulation	
	Fingolimod	IFN- β 1a	Fingolimod	IFN- β 1a
	N ^a = 107	N ^a = 107	N ^a = 32	N ^a = 39
Alter [Jahre], MW (SD)	15,2 (2,0)	15,4 (1,6)	15,6 (1,9)	15,7 (1,4)
Altersgruppen, n (%)				
< 10 Jahre	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
\geq 10 bis \leq 12 Jahre	13 (12)	9 (8)	3 (6)	1 (3)
> 12 bis < 18 Jahre	94 (88)	95 (89)	30 (94)	37 (95)
> 18 Jahre	0 (0)	3 (3)	0 (0)	1 (3)
Geschlecht [w / m], %	65 / 35	60 / 40	69 / 31	62 / 38
Ethnie, n (%)				
Weiß	100 (93)	97 (91)	28 (88)	35 (90)
andere ^b	7 (7) ^c	10 (9) ^c	4 (13) ^c	4 (10) ^c
Körpergewicht [kg], n (%)				
\leq 40	9 (8)	1 (1)	3 (9)	0 (0)
> 40	98 (92)	109 (99)	29 (91)	39 (100)
Pubertätsstatus (Tanner Stadien), n (%)				
Vorpubertär < 2	7 (7)	3 (3)	3 (9)	0 (0)
Pubertär (\geq 2)	98 (92)	104 (97)	28 (88)	39 (100)
Keine Angabe	2 (2) ^c	0 (0) ^c	1 (3) ^c	0 (0) ^c
EDSS zu Studienbeginn				
MW (SD)	1,5 (1,2)	1,6 (0,90)	1,8 (1,2)	1,7 (0,8)
Median [Min; Max]	1,5 [0; 6]	1,5 [0; 4]	1,5 [0; 6]	1,5 [0; 4]
Gd-anreichernde T1-Läsionen,				
Anteil ohne Läsionen, n (%)	47 (44)	59 (55)	k. A.	k. A.
Anzahl; MW (SD)	2,6 (6,0)	3,1 (6,5)	k. A.	k. A.
Anzahl; Median [Min; Max]	1,0 [0; 52]	0 [0; 37]	k. A.	k. A.
T2-Läsionen				
Anteil ohne Läsionen, n (%)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Anzahl, MW (SD)	41,9 (30,3)	45,6 (33,9)	k. A.	k. A.
Anzahl; Median [Min; Max]	31,0 [2; 126]	32,0 [1; 145]	k. A.	k. A.
Zeit seit RRMS-Diagnose [Jahre], MW (SD)	1,1 (1,25)	1,3 (1,4)	1,7 (1,4)	2,0 (1,4)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	1,9 (1,7)	2,4 (2,1)	2,4 (1,8)	3,3 (2,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der gesamten Studienpopulation und Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	PARADIGMS			
	Gesamtpopulation		mit Basistherapie vorbehandelte Teilpopulation	
	Fingolimod	IFN- β 1a	Fingolimod	IFN- β 1a
	N ^a = 107	N ^a = 107	N ^a = 32	N ^a = 39
Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)	1,5 (1,0)	1,5 (0,9)	1,6 (0,9)	1,5 (1,1)
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)	2,4 (1,4)	2,5 (1,3)	2,7 (1,7)	2,8 (1,7)
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)				
nicht vorbehandelt	69 (64)	67 (63)	0 (0)	0 (0)
Vorbehandelt	38 (36)	40 (37)	32 (100)	39 (100)
Therapieabbruch, n (%)	8 (7)	26 (24)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	7 (7)	19 (18)	2 (6)	10 (26)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: setzt sich zusammen aus den Ethnien ur-amerikanisch, asiatisch, schwarz / afroamerikanisch und andere Ethnien c: eigene Berechnung EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Basierend auf den verfügbaren Daten zeigen sich in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Kinder und Jugendlichen waren im Mittel 15 bis 16 Jahre alt. Etwa 2 Drittel waren weiblich und etwa 90 % weiß. Der mediane EDSS-Wert lag zu Studienbeginn bei 1,5 und im Mittel hatten die Kinder und Jugendlichen im Jahr vor Studienbeginn 1,5 Schübe.

In der Gesamtpopulation waren bereits etwas mehr als ein Drittel der Kinder und Jugendlichen vorbehandelt. Davon hatte die Mehrheit bereits eine Interferontherapie (IFN- β 1a oder 1b) erhalten.

In der Gesamtpopulation brachen knapp 3-mal mehr Kinder und Jugendlichen im IFN- β 1a-Arm die Studie oder die Therapie ab als im Fingolimod-Arm. Hauptgründe für einen Therapieabbruch waren im IFN- β 1a-Arm der Studie mangelnder therapeutischer Effekt und im Fingolimod-Arm Nebenwirkungen.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Durch eine Änderung des Studiendesigns wurde die feste Studiendauer der PARADIGMS-Studie von 24 Monaten auf eine flexible informationsbasierte Studiendauer geändert. Dies hatte zur Folge, dass nicht alle eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen für die ursprünglich geplanten 2 Jahre beobachtet wurden. Des Weiteren ergeben sich – vermutlich aufgrund der unterschiedlichen Abbruchraten – unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. Tabelle 9 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Kinder und Jugendlichen und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit in der Gesamtpopulation als auch in der Teilpopulation D. Es liegen keine Angaben zu den Beobachtungszeiten der einzelnen Endpunkte vor.

Tabelle 9: Angaben zu Studienverlauf der gesamten Studienpopulation und Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	PARADIGMS			
	Gesamtpopulation		mit Basistherapie vorbehandelte Teilpopulation	
	Fingolimod	IFN- β 1a	Fingolimod	IFN- β 1a
	N = 107	N = 107	N = 32	N = 39
Beobachtungsdauer [Jahre], MW (SD)				
Median [Min; Max]	1,8 [0,0; 2,1] ^a	1,5 [0,1; 2,1] ^a	1,8 [1,1; 2,1] ^a	1,5 [0,3; 2,1] ^a
MW (SD)	1,7 (0,4) ^a	1,5 (0,5) ^a	1,7 (0,3) ^a	1,4 (0,6) ^a
Anteil < 1 Jahr in Studie, n (%)	5 (5)	19 (18)	0 (0)	8 (21)
Anteil \geq 1 und < 2 Jahre in Studie, n (%)	88 (82) ^a	81 (76) ^a	27 (84) ^a	29 (74) ^a
Anteil \geq 2 Jahre in Studie, n (%)	14 (13)	7 (7)	5 (16)	2 (5)
Behandlungszeit [Jahre]				
Median [Min; Max]	1,7 [0,0; 2,1] ^a	1,5 [0,1; 2,1] ^a	k. A.	k. A.
MW (SD)	1,7 (0,4) ^a	1,4 (0,5) ^a	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung IFN- β : Interferon-beta; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Die Nachbeobachtung erfolgte für mindestens 3 Monate oder maximal bis Studienende. Die Beobachtungsdauer in der Gesamtpopulation war im Median im Fingolimod-Arm etwa 17 % länger als im IFN- β 1a-Arm. Nur etwa 13 % der Kinder und Jugendlichen im Fingolimod-Arm der Gesamtpopulation und 7 % im IFN- β 1a-Arm der Studie wurden länger als 2 Jahre beobachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen somit keine Langzeitdaten vor.

Zur relevanten Teilpopulation liegen keine Angaben zur Beobachtungs- sowie Behandlungszeiten vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PARADIGMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

IFN- β : Interferon beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die PARADIGMS-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)
 - Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Grippeähnliche Erkrankungen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Herzerkrankungen
- Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.8.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe ^a	Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Psychiatrische Erkrankungen	Herzerkrankung
PARADIGMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c
a: es werden die jährliche Rate an bestätigten Krankheitsschüben sowie die Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub betrachtet b: es werden die bestätigte Progression sowie die bestätigte Verbesserung der Behinderung betrachtet c: keine Daten für die relevante Teilpopulation EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon beta; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Bestätigte Krankheitsschübe ^a	Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	Psychiatrische Erkrankungen	Herzerkrankung	
PARADIGMS	N	N	H ^c	H ^c	H ^{c, d}	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	– ^e	– ^e
<p>a: es werden die jährliche Rate an bestätigten Krankheitsschüben sowie die Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub betrachtet</p> <p>b: es werden die bestätigte Progression sowie die bestätigte Verbesserung der Behinderung betrachtet</p> <p>c: möglicherweise hohe und differentielle Anteile an unvollständig beobachteter Patientinnen und Patienten; keine Angaben für die relevante Teilpopulation</p> <p>d: keine Angaben zu dem Anteil an Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation, die mittels LOCF ersetzt wurden</p> <p>e: keine Daten für die relevante Teilpopulation</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; H: hoch; IFN-β: Interferon beta; LOCF: Last Observation carried forward; N: niedrig; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>												

Mit Ausnahme der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität werden die Ergebnisse zu allen übrigen Endpunkte jeweils als potenziell hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Abschnitt 2.8.4.2). Dies liegt an den möglicherweise hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten. Aufgrund fehlender Angaben zur relevanten Teilpopulation lässt sich diese potenzielle Verzerrung nicht genauer abschätzen, weshalb ein hohes Verzerrungspotenzial resultiert. Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den PedsQL) fehlen zudem Angaben dazu, wie hoch der Anteil an fehlenden Werten ist, die mittels der Methode last observation carried forward (LOCF) ersetzt wurden. Zu den Endpunkten psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen liegen keine relevanten Daten vor (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

Bis auf den Endpunkt Gesamtmortalität weicht diese Einschätzung von der des pU ab, der für die Ergebnisse aller Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial festlegt.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fingolimod mit IFN- β 1a bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit einer hochaktiven RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt war (Fragestellung A2) zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Einige Ereigniszeitanalysen konnten mangels Ereignissen nicht berechnet werden. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden mit Ausnahme der Endpunkte zur Krankheitsschüben und gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz der Unterschiede in Beobachtungszeiten (22 vs. 18 Monate Mediane Beobachtungszeiten in Teilpopulation D) für alle übrigen Endpunkte das relative Risiko (RR) als Effektmaß verwendet.

Die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt worden waren, und derjenigen, die mit IFN- β 1b vorbehandelt worden waren, werden metaanalytisch zusammengefasst. Es werden Modelle mit festem Effekt gerechnet. Für binäre Endpunkte wird die Mantel-Haenszel-Methode und für stetige Endpunkte die inverse Varianz-Methode verwendet.

Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.1. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.2. Im Dossier liegen keine Auflistungen der UEs für die relevante Teilpopulation vor. Für die vorliegende Fragestellung werden die UEs zur Teilpopulation D des pU (alle mit Basistherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS) dargestellt (siehe Anhang A.3). Auflistungen zu SUEs und Abbruch UEs liegen auch zu dieser vom pU gebildeten Population nicht vor.

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, jährliche Schubrate, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a			Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n / Patientenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidity							
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
Jährliche Rate bestätigter Schübe	9	4 / k. A.	k. A.	11	19 / k. A.	k. A.	0,33 [0,08; 1,35]; 0,123 ^b
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]			Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]			HR [95 %-KI]; p-Wert^d
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%^c)			Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%^c)			
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	9	k. A. 2 (22)		11	k. A. 7 (64)		0,18 [0,03; 0,95]; 0,043 ^b
<p>a: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung D; Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) sowie die Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren; Beobachtungsdauer in Jahren als Offset</p> <p>b: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung D; Cox-Proportional Hazards-Modell mit Behandlung, Vortherapie und Behandlung x Vortherapie</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Krankheitsschübe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; vs.: versus</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^a)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^a)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamt mortalität	9	0 (0)	11	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
Bestätigte Progression	9	2 (22)	11	1 (9)	1,90 [0,32; 11,41]; 0,483
Bestätigte Verbesserung	9	2 (22)	11	2 (18)	1,23 [0,24; 6,22]; 0,802
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)	11	11 (100)	–
SUEs	9	2 (22)	11	1 (9)	1,90 [0,32; 11,41]; 0,483
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)	11	1 (14)	0,44 [0,02; 9,11]; 0,557 ^{c, d}
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	9	7 (78)	11	7 (64)	1,24 [0,70; 2,21]; 0,459
Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	9	0 (0)	11	3 (43)	0,19 [0,01; 3,03]; 0,129 ^{c, d}
Psychiatrische Erkrankungen	Keine relevanten Daten				
Herzerkrankungen	Keine relevanten Daten				
a: eigene Berechnung					
b: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
d: Effekt der mit Glatirameracetat vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS. Für mit IFN-β 1b Vorbehandelte sind keine Ereignisse aufgetreten.					
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN- β 1a			Fingolimod vs. IFN- β 1a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PedsQL, Gesamtscore ^c (patientenberichtet)	9	k. A.	k. A.	11	k. A.	k. A.	14,62 [2,50; 26,73]; 0,018 ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung D; ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung; fehlende Werte zu Studienende wurden mittels LOCF ersetzt</p> <p>c: positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod</p> <p>d: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt, inverse Varianz – Methode</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtmortalität maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf / für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Da die 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.

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- β 1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den PedsQL erhoben. Es werden die stetigen Analysen der patientenberichteten Fragebogen des PedsQL betrachtet (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar. Zum einen fehlen Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten (siehe oben und Abschnitt 2.8.4.2). Zum anderen fehlen Informationen zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz in den einzelnen Studienarmen.

Nebenwirkungen

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 (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2).

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

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Subgruppenauswertungen vor. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten wären Subgruppenanalysen der relevanten Teilpopulation allerdings auch nicht sinnvoll interpretierbar.

2.4.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung A2 - hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Vorteil der Intervention	Nachteil der Intervention
Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> Bestätigte Krankheitsschübe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen 	–
<ul style="list-style-type: none"> Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL): Effekt zugunsten von Fingolimod, Relevanz des Unterschieds aufgrund fehlender Daten unklar. Zu spezifischen UEs aus den Bereichen psychiatrischen Erkrankungen oder Herzerkrankungen liegen keine relevanten Daten vor 	
IFN- β : Interferon-beta, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose	

Zusammenfassend 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- β 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.

Der pU leitet demgegenüber einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Allerdings beruht der vom pU postulierte Vorteil zu einem bedeutenden Anteil auf den Effekten bei denjenigen Kindern und Jugendlichen, welche ihre nachweislich unzureichende Therapie mit IFN- β 1a fortgesetzt haben.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Studie PARADIGMS

Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 379(11): 1017-1027.

Novartis. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled core phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a im once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase; study CFTY720D2311; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Novartis. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled core phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a im once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase; study CFTY720D2311; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Novartis Pharma. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23.

Novartis Pharmaceuticals. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2018 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01892722>.

Novartis Pharmaceuticals. Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2018 [Zugriff: 07.02.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722>.

2.5 Fragestellung B1: rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 24.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 25.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Entgegen den Vorgaben des G-BA unterscheidet der pU bei Kindern und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer RRMS nicht nach dem Vorbehandlungsstatus. Der pU fasst in seiner Fragestellung F sowohl therapienaive (Fragestellung B1) als auch vorbehandelte Kinder und Jugendliche (Fragestellung B2) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zusammen.

Zur Beantwortung seiner Fragestellung F zieht der pU die Studie PARADIGMS heran. Dabei handelt es sich um dieselbe Studie, die zur Bewertung von Fragestellung A2 eingeschlossen wurde. Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Studiencharakteristika sowie Interventionen zur PARADIGMS-Studie. Das Studiendesign ist in Abschnitt 2.4.1 der Fragestellung A2 beschrieben.

Die Studie PARADIGMS ist potenziell geeignet für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung, allerdings ist die vom pU gewählte Operationalisierung der Teilpopulation für diese Fragestellung nicht sachgerecht. Dies ist im Folgenden erläutert.

Für Fragestellung B1 relevante Teilpopulation

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Population umfasst therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Diese Population ist eine potenzielle Teilpopulation der PARADIGMS-Studie.

Der pU gibt in Modul 4 F an, die von ihm herangezogene Teilpopulation F anhand der Kriterien Vorhandensein von mindestens 2 Schüben mit Behinderungsprogression und mindestens 1 Gd-Läsion zu bilden. Das vom G-BA zusätzlich herangezogene Kriterium der signifikanten Erhöhung an T2-Läsionen konnte aufgrund fehlender Referenz-Magnetresonanztomografien (MRTs) zur Baseline nicht verwendet werden.

Aus den Patientencharakteristika zur vom pU gebildeten Teilpopulation F (siehe Tabelle 17) geht allerdings nicht hervor, dass der pU das Kriterium „mit Behinderungsprogression“ bei der Bildung der Teilpopulation F berücksichtigt hat. Im Gegenteil legen die vorliegenden Informationen nahe, dass das Kriterium „Behinderungsprogression“ nicht berücksichtigt wurde.

Tabelle 17 stellt die Patientencharakteristika der vom pU verwendeten Teilpopulation F dar.

Tabelle 17: Charakterisierung der Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen mit rasch fortschreitender RRMS – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	PARADIGMS	
	Fingolimod	IFN- β 1a
	N ^a = 32	N ^a = 22
Geschlecht [w / m], %	78 / 22	64 / 36
EDSS zu Studien-beginn		
MW (SD)	1,7 (1,2)	2,0 (0,8)
Median [Min; Max]	1,3 [0,0; 4,0]	2,0 [0,0; 3,5]
Gd-anreichernde T1-Läsionen		
Anteil ohne Läsionen, n (%)	k. A.	k. A.
Anzahl; MW (SD)	k. A.	k. A.
Anzahl; Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
T2-Läsionen		
Anteil ohne Läsionen, n (%)	k. A.	k. A.
Anzahl, MW (SD)	k. A.	k. A.
Anzahl; Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Zeit seit RRMS-Diagnose [Jahre], MW (SD)	0,7 (0,7)	1,3 (1,3)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	1,4 (1,3)	2,5 (2,7)
Schübe im Jahr vor Studienbeginn		
Anzahl, MW (SD)	2,5 (0,7)	2,5 (1,1)
Anzahl, Median [Min; Max]	2,0 [2; 4]	2,0 [2; 7]
Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn		
Anzahl, MW (SD)	3,2 (1,6)	3,5 (1,5)
Anzahl, Median [Min; Max]	3,0 [2; 8]	3,0 [2; 9]
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)		
nicht vorbehandelt	22 (69)	13 (59)
Vorbehandelt	10 (31)	9 (41)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
EDSS: expanded disability status scale; Gd: Gadolinium; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Nach allgemeiner Definition liegt eine Behinderungsprogression bei einem anhaltenden Anstieg des EDSS-Gesamtscores um 1 Punkt (bei EDSS-Werten < 5,5) vor [8]. Dies ist auch das Kriterium, welches der pU selbst zur Einschätzung der Behinderungsprogression in seinem Dossier heranzieht.

Anhand der Anzahl der Schübe zeigt sich, dass das Kriterium „2 oder mehr Schübe“ in der Teilpopulation F erfüllt ist. Der EDSS-Gesamtscore zum Studieneinschluss ist jedoch insgesamt niedrig und die Spanne des Medians umfasst den Wert Null. Teilpopulation F enthält somit Kinder und Jugendliche, die zu Studieneinschluss gar keine (EDSS = 0) oder nur eine geringe Behinderungsbeeinträchtigung hatten und daher nicht der Definition einer rasch fortschreitenden schweren RRMS mit mindestens 2-maliger Behinderungsprogression im vorhergehenden Jahr entsprechen (siehe Tabelle 4).

Zusammenfassend legt der pU keine relevanten Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Fingolimod bei therapienaiven Kindern und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer RRMS vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)

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.

2.5.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)

Für Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)

Angaben zur PARADIGMS-Studie befinden sich in Abschnitt 2.4.4.

2.6 Fragestellung B2: rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (Stand zum 01.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 24.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 25.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.6.1.1 Vom pU herangezogene Studie

Wie in Abschnitt 2.5 zur Fragestellung B1 beschrieben, unterscheidet der pU in seinem Dossier im Anwendungsgebiet der rasch fortschreitenden schwerer RRMS bei Kinder und Jugendlichen nicht danach, ob die Kinder und Jugendlichen bereits eine Vortherapie erhalten haben oder nicht. Selbst wenn er dies berücksichtigt hätte, wäre jedoch in der Studie PARADIGMS die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angemessen umgesetzt worden, da alle Kinder und Jugendlichen im Vergleichsarm unabhängig von der Vortherapie IFN- β 1a erhalten haben. Damit ist nicht gewährleistet, dass es sich dabei um eine Therapie nach Maßgabe des Arztes handelt. Für die Therapie nach Maßgabe des Arztes hat der G-BA Natalizumab als geeigneten Komparator benannt (siehe auch Abschnitt 2.8.1).

Des Weiteren ist die vom pU gewählte Operationalisierung der Teilpopulation F für diese Fragestellung nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.5.1).

Aufgrund der Zusammensetzung der Teilpopulation F sowie der nicht angemessenen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, liegen für diese Fragestellung B2 somit keine relevanten Daten zur Bewertung vor.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

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.

2.6.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

Für Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS hat der pU keine relevanten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B2 – rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die vorliegende Fragestellung keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche (≥ 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung ^c	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^c			
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	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: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 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-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Fragestellung A2 (im Dossier des pU als Fragestellung D bezeichnet) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Fingolimod ableitet. Fragestellungen B1 und B2 fasst der pU zusammen (im Dossier des pU als Fragestellung F bezeichnet) und leitet insgesamt ebenfalls einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

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

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 D, Modul 3 E und Modul 3 F (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Die sich für die vorliegende Nutzenbewertung aus den Vorgaben des G-BA ergebenden relevanten Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4 in Abschnitt 2.2 dargestellt.

Der pU benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Fragestellungen A1, A2, B1 und B2 in Anlehnung an die zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA 2016 für Erwachsene festgelegt wurde [9]. Dieses Vorgehen ist allerdings nicht sachgerecht, unter anderem weil für Erwachsene andere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, als für Kinder und Jugendliche. Auf eine Beratung durch den G-BA im Vorfeld der Dossiererstellung hat der pU verzichtet.

Für Fragestellung A1 (Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist) benennt der pU eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung. Er kommt zu dem Schluss, dass für diese Patientinnen und Patienten aber letztlich nur Natalizumab infrage kommt, obwohl nicht für die Behandlung pädiatrischer MS zugelassen. Diese Vergleichstherapie weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, dass dieser eine Therapie nach Maßgabe des Arztes für diese Population als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Jedoch gibt der G-BA den Hinweis, dass trotz der fehlenden Zulassung für die vorliegende Indikation Natalizumab ein geeigneter Komparator ist. Damit ergibt sich kein relevanter inhaltlicher Unterschied zwischen dem Vorgehen des pU und der Festlegung des G-BA.

Für die Fragestellung A2 (Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist) benennt der pU Glatirameracetat, IFN- β 1a oder IFN- β 1b mit einer Umstellung in Abhängigkeit der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie. Diese Vergleichstherapie unterscheidet sich von der Festlegung des G-BA dahin gehend, dass eine Fortführung oder Anpassung der Vortherapie nicht vorgesehen ist.

Bezüglich des Anwendungsgebietes zur rasch fortschreitenden schweren RRMS (Fragestellungen B1 und B2) weicht der pU von den Fragestellungen des G-BA ab (siehe Abschnitt 2.8.2), indem er nicht nach dem Vortherapiestatus der Kinder und Jugendlichen unterscheidet. Er wählt für das gesamte Anwendungsgebiet Glatirameracetat, IFN- β 1a oder IFN- β 1b als zweckmäßige Vergleichstherapien aus. Dies entspricht nur für therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung B1) den Vorgaben des G-BA.

Für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung B2) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des pU nicht sachgerecht, da für

diese Population eine Therapie nach Maßgabe des Arztes vorgegeben ist. Der G-BA spezifiziert diese Therapie weiter, indem er Natalizumab als geeigneten Komparator benennt (siehe Tabelle 4).

2.8.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 E, Modul 4 D und Modul 4 F (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU stellt in seinem Dossier 3 Fragestellungen dar. Dabei entsprechen Fragestellungen E bzw. D den Fragestellungen A1 bzw. A2 des G-BA (siehe Tabelle 4). Die Fragestellungen B1 und B2 bearbeitet der pU gemeinsam als Fragestellung F.

Einschlusskriterien

Die vom pU in Modul 4 D, Modul 4 E und Modul 4 F (jeweils Abschnitte 4.2.2) angeführten Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp sowie Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren. Allerdings setzt der pU die eigenen Einschlusskriterien bei der Bewertung nicht konsistent um (siehe Abschnitte 2.4, 2.5 und 2.6).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.8.4.3.2 zu finden.

2.8.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D bis Modul 4 F (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienlisten des pU unvollständig sind.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Die Suchstrategie weist einen Schreibfehler auf, der pU sucht statt nach „fingolimod“ nach „fingolimd“. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.8.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D und Modul 4 F (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS umfasst die Studie PARADIGMS. Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien ist diese Studie potenziell auch für das Anwendungsgebiet der rasch fortschreitenden schweren RRMS geeignet.

Die PARADIGMS-Studie hat Kinder und Jugendliche mit hochaktiver, möglicherweise auch mit rasch fortschreitender RRMS eingeschlossen. Da die in der Studie gewählte Vergleichstherapie jedoch nicht für alle Fragestellungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Abschnitt 2.8.1), ist die Studie für die Fragestellungen A1 und B2

grundsätzlich nicht geeignet. Für diese Fragestellungen liegt somit jeweils keine relevante Studie vor.

Für Fragestellung B1 ist die Eignung der PARADIGMS-Studie unklar, in jedem Fall ist aber die vom pU gewählte Operationalisierung der Teilpopulation für diese Fragestellung nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.5). Der pU zieht die Studie PARADIGMS für die Fragestellungen A2, B1 und B2 heran, nicht aber für Fragestellung A1. Für die Fragestellung A1 legt er keine relevante Studie vor.

2.8.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4)

2.8.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie PARADIGMS befinden sich in Modul 4 D und Modul 4 F (jeweils in Abschnitten 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU schließt für 2 seiner 3 Fragestellungen die PARADIGMS-Studie ein. Das Studiendesign ist nachvollziehbar beschrieben.

Population

In die PARADIGMS-Studie wurden sowohl therapienaive als auch bereits behandelte Kinder und Jugendliche (≥ 10 bis < 18 Jahre) mit hochaktiver oder rasch fortschreitender schwerer RRMS eingeschlossen.

Die für Fragestellungen A1 und A2 (entsprechen Fragestellung D bzw. E des pU) relevanten Teilpopulationen umfassen bereits vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die entweder ein Wechsel innerhalb der Basistherapie (A2 bzw. D) oder eine Eskalation der Therapie (A1 bzw. E) angezeigt ist. Eine hochaktive RRMS definiert der pU dabei als mindestens 1 Schub im Vorjahr oder Vorhandensein mindestens 1 Gd-Läsion. Diese Kriterien sind geeignet und durch die Einschlusskriterien der PARADIGMS-Studie erfüllt [10].

Zur Dauer der Vortherapie liegen zur PARADIGMS-Studie keine Angaben vor, es ist daher unklar inwieweit die Patientinnen und Patienten mit einem „vollständigen und angemessenen Zyklus“ vorbehandelt waren. Tabelle 8 zeigt, dass die Diagnose der MS der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen mindestens 1 Jahr vor Studieneintritt erfolgte. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte eine Therapie möglichst schnell nach der Diagnose aufgenommen werden [11,12]. Basierend auf diesen Informationen wird für die vorliegende Bewertung daher davon ausgegangen, dass die Mehrheit der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der PARADIGMS-Studie länger als die vom G-BA als Mindestanforderung gesetzten 3 bis 6 Monate behandelt worden waren und somit das Kriterium eines „vollständigen und angemessenen Zyklus“ der Vortherapie erfüllt ist [9].

Etwa 70 % der Kinder und Jugendlichen in der vom pU zur Fragestellung A2 präsentierten Teilpopulation erhielten vor Studienbeginn eine IFN- β 1a Therapie, unter der sie eine hochaktive RRMS zeigten. Für diese Patientinnen und Patienten ist das Kriterium „Wechsel innerhalb der Basistherapeutika“ bei Einschluss in den Vergleichsarm der Studie nicht erfüllt, da sie innerhalb der Studie die (offensichtlich inadäquate) IFN- β 1a Therapie fortsetzten. Diese Fortsetzung ist keine adäquate Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung [10].

Für Fragestellungen B1 und B2 (entsprechen zusammen der Fragestellung F des pU) umfassen die relevanten Teilpopulationen therapienaive (B1) bzw. vorbehandelte (B2) Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Der pU unterscheidet in seiner Fragestellung F nicht zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Wie in Abschnitt 2.5 zur Fragestellung B1 beschrieben, gibt der pU an, die Teilpopulation anhand der Kriterien Vorhandensein von mindestens 2 Schüben mit Behinderungsprogression im Vorjahr und mindestens 1 Gd-Läsion zu bilden. Allerdings ist anhand der Patientencharakteristika zur Teilpopulation F ersichtlich, dass der pU das Kriterium „mit Behinderungsprogression“ bei der Bildung der Teilpopulation nicht berücksichtigt hat. Die vom pU dargestellte Teilpopulation F ist daher aufgrund der nicht sachgerechten Operationalisierung der Teilpopulation nicht zur Beantwortung von Fragestellungen B1 und B2 geeignet.

Die Populationen der Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver bzw. mit rasch fortschreitenden RRMS sind unter Anwendung der vom pU angelegten Kriterien in einer Studie nicht vollständig voneinander zu trennen. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, inwieweit sich die Teilpopulationen D (hochaktive RRMS) und F (rasch fortschreitende RRMS) des pU überlappen. Daher können einige Kinder und Jugendliche mehrfach in die Bewertung des pU eingehen.

Für die vorliegende Bewertung ist eine Mehrfachbewertung von Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, da nur 1 Teilpopulation der PARADIGMS-Studie herangezogen wird.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die pU schätzt die Ergebnisse der PARADIGMS-Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ein.

Er begründet seine Einschätzung damit, dass die Patientencharakteristika der Studienpopulation vergleichbar seien mit denen von Kindern und Jugendlichen (≤ 15 Jahre) einer deutschen Verlaufsstudie von 2009 bis 2011 [13]. Des Weiteren entsprächen die Diagnosen der deutschen Leitlinie für pädiatrische MS [11]. Auch hinsichtlich der Vorbehandlung sei die Studienpopulation auf die deutsche Situation übertragbar. Dazu referenziert der pU eine Tabelle an MS-Therapien, deren Ursprung und Zustandekommen jedoch nicht nachvollziehbar ist [14].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.8.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 D und Modul F (jeweils Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D und Modul F (jeweils Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D und Modul F (jeweils Anhang 4-E).

Endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die PARADIGMS-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU für die Studienpopulation.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus der gesamten Studienpopulation der Studie PARADIGMS. Im Folgenden wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den relevanten Teilpopulationen bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtmortalität wird für beide Fragestellungen mit niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten (bestätigte Krankheitsschübe, bestätigte Veränderung der Behinderung, gesundheitsbezogene Lebensqualität [PedsQL], SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen [UE, SOC] und grippeähnliche Erkrankung [UE, PT]) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies liegt an den möglicherweise hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anteilen an Patientinnen und Patienten, die nicht bis zum Studienende beobachtet wurden. In der gesamten Studienpopulation brachen im Fingolimod-Arm ca. 7,5 % der Patientinnen und Patienten die Therapie ab, während dies im Kontrollarm etwa 3-mal so viele (ca. 24,1 %) waren. Des Weiteren liegen deutlich unterschiedliche Beobachtungszeiten in der gesamten Studienpopulation als auch in den vom pU betrachteten Teilpopulation vor (siehe Tabelle 9). Aufgrund fehlender Angaben zu Therapieabbrüchen und Beobachtungszeiten in der relevanten Teilpopulation A2 können diese potenziellen Verzerrungen nicht genauer abgeschätzt werden. Zum Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen zudem Angaben dazu, wie hoch der Anteil an fehlenden Werten ist, die mittels der Methode Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt wurden. Zu den Endpunkten Psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen liegen keine patientenrelevanten, geeigneten Operationalisierungen zu den relevanten Teilpopulationen vor.

Bis auf den Endpunkt Gesamtmortalität weicht diese Einschätzung von der des pU für die Studienpopulation ab, der für die Ergebnisse aller von ihm berücksichtigten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial festlegt.

2.8.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D und Modul F (jeweils Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 D und Modul F (jeweils Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.8.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Dies ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU verweist jeweils in Abschnitt 4.2.5.4 der Module 4 D, E und F auf Sensitivitätsanalysen im Studienbericht. Des Weiteren benennt der pU die in den Modulen 4 D, E und F dargestellten Auswertungen zur gesamten Studienpopulation der Studie PARADIGMS als Sensitivitätsanalysen. Da die Auswertungen der gesamten Studie nicht sachgerecht sind, wird auf eine Kommentierung der Sensitivitätsanalysen verzichtet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität (Todesfälle): eingeschlossen

Todesfälle wurden über die Erhebung der UEs und SUEs erfasst. Der Endpunkt ist patientenrelevant. Bis zum Ende der verblindeten Phase der Studie sind keine Todesfälle in der PARADIGMS-Studie aufgetreten.

Morbidität

Die Endpunktkomplexe zu Krankheitsschüben und zur Veränderung der Behinderung wurden maßgeblich über die EDSS erhoben. Mit diesem Instrument bestimmt der Prüfarzt die Behinderung der Kinder und Jugendlichen anhand einer Ordinalskala von 0 (keine neurologischen Defizite) bis 10 (Tod durch MS) erfasst [15]. Die EDSS berücksichtigt 7 funktionelle Systeme des Nervensystems: visuelle, motorische, koordinative, sensible, kognitive Funktionen, Hirnstammfunktion, sowie Blasenfunktion. Aufgrund bekannter Limitierungen des Instruments hinsichtlich Intra- und Interobserver-Reliabilität, empfiehlt die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die Auswirkungen dieser Limitierungen zu minimieren [8]. Diese wurden im Protokoll der PARADIGMS-Studie entsprechend berücksichtigt.

- Bestätigte Krankheitsschübe

Ein Krankheitsschub wurde in der PARADIGMS-Studie definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung eines zuvor stabilen Symptoms, welches mindestens 30 Tage nach dem letzten vorhergehenden demyelinisierenden Ereignis auftrat und mindestens 24 Stunden anhielt und durch einen unabhängigen Neurologen bestätigt wurde. Dieser Schub musste zu einem Anstieg des Gesamtscores der EDSS um einen ½ Punkt oder um 2 Punkte in einem spezifischen funktionellen System der EDSS oder einem Anstieg um 1 Punkt in mindestens 2 spezifischen funktionellen Systemen führen.

Der pU legt in seinem Dossier zu diesem patientenrelevanten Endpunkt 2 Operationalisierungen vor.

- Jährliche Rate bestätigter Schübe: eingeschlossen

Die jährliche Rate bestätigter Schübe ist in der PARADIGMS-Studie der primäre Endpunkt und bildet das primäre Ziel einer MS-Therapie – die Anzahl der Schübe zu reduzieren – angemessen ab. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

- Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes: eingeschlossen

Obwohl die Ereigniszeitanalysen keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe erlauben, so geben sie Informationen dazu, inwieweit der erste bestätigte Schub durch die Therapie verzögert wird. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation werden die Ergebnisse dieser Operationalisierung daher zusammen mit der jährlichen Schubrate zur Bewertung des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe herangezogen.

- Bestätigte Veränderung der Behinderung: eingeschlossen

Die bestätigte Veränderung der Behinderung wird über die beiden Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression bzw. Verbesserung der Behinderung erhoben. Eine bestätigte Behinderungsprogression bzw. -verbesserung definiert der pU als ein nach 3 Monaten bestätigten Anstieg / Abfall des EDSS Gesamtscores um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert von $< 5,5$ oder einem bestätigten Anstieg / Abfall von $\geq 0,5$ Punkten bei einem Ausgangswert von $\geq 5,5$ Punkten. Dabei wurden EDSS Erhebungen während eines Schubes nicht berücksichtigt. Zudem musste jeder EDSS-Punktwert, der im 3 Monatsintervall erhoben wurde, ebenfalls die Kriterien einer Progression bzw. Verbesserung erfüllen. Diese Kriterien sind von der EMA empfohlen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat angesehen [8]. Für die vorliegende besondere Bewertungssituation werden die Ergebnisse der Behinderungsprogression zusammen mit der Verbesserung der Behinderung zur Nutzenbewertung herangezogen.

- Kognitive Fähigkeiten: nicht eingeschlossen, keine relevanten Daten

In PARADIGMS-Studie wurde zur Erfassung der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen eine Reihe von Tests eingesetzt, deren klinischer Einsatz von der internationalen pädiatrischen MS-Studiengruppe empfohlen wird [3]. Die Tests umfassen den Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI), Trail Making Test (TMT), Selective Reminding Test (SRT) und den Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Category Fluency Test. Der pU präsentiert keine Informationen und Ergebnisse zur Veränderung der kognitiven Fähigkeiten im Dossier und es liegen somit auch keine Angaben zur Validität der verwendeten Tests vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0: eingeschlossen

Der PedsQL ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen [16,17]. Der PedsQL 4.0 liegt in für 4 Altersgruppen adaptierten Versionen vor. Zusätzlich gibt es für jede Altersgruppe einen zugehörigen Elternfragebogen.

Der PedsQL 4.0 umfasst 23 Items und bildet die gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion (8 Items), emotionale Funktion (5 Items), soziale Funktion (5 Items) sowie schulische Funktion (5 Items) ab.

Die Items werden anhand einer Likkertskala mit 5 Optionen beantwortet. Die Werte werden in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Neben dem Gesamtscore können alternativ aus den emotionalen, sozialen und schulischen Funktionsdomänen ein psychosozialer Gesundheitsscore und aus der körperlichen Funktionsdimension ein physischer Gesundheitsscore berechnet werden.

Die pU präsentiert im Dossier stetige Analysen zu Mittelwertdifferenzen sowie Responderanalysen zum Gesamtscore, den Scores zur psychosozialen sowie physischen Gesundheit und den Scores zu den emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen der Patientinnen- und Patienten- sowie Elternfragebogen. Dabei waren lediglich die stetigen Analysen im Studienprotokoll definiert. Bei den vom pU als Minimal important Difference (MID) herangezogenen Responsekriterien (Änderung um 4,4 Punkte des Gesamtscores beim Patientenfragebogen bzw. 4,5 Punkte beim Elternfragebogen) handelt es sich nicht um validierte MIDs. Die vom pU angewendeten Responsekriterien basieren auf einer einmaligen Erhebung in einer Querschnittsstudie [16] und sind daher nicht geeignet die patientenrelevante Veränderung des Scores über den Verlauf einer Studie zu bestimmen. In der vorliegenden Bewertung werden – trotz fehlender Angaben zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz in den einzelnen Studienarmen – die stetigen Analysen des Gesamtscores zum PedsQL 4.0 des Patientenfragebogens herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- (Therapie-)Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- Studienabbruch wegen UEs: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Studienabbruch wegen UEs wird nicht eingeschlossen, da Studienabbrüche wegen UEs bereits in der Operationalisierung des Endpunkts Therapieabbruch wegen UEs enthalten sind. Angaben zu Studienabbrüchen finden sich in jeweils in Tabelle 6 und Tabelle 17.

- Spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert Analysen einiger UEs vom besonderen Interesse, die als bevorzugter Begriff (PT), Systemorganklasse (SOC), Begriffe hoher Ebene (HLT), standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Abfrage (SMQ) sowie nicht standardisierte Abfrage (Novartis MedDRA-Query [NMQ] bzw. Customized MedDRA Query [CMQ]) operationalisiert sind. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, inwieweit diese einzelnen Operationalisierungen prädefiniert waren.

Da für die relevanten Teilpopulationen keine Auflistungen der UEs, Abbruch wegen UEs und SUEs vorliegen, können für die vorliegenden Nutzenbewertungen keine spezifischen UEs anhand der in der PARADIGMS-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt werden. Die Auswahl der spezifischen UEs basiert daher lediglich auf UEs, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Grippeähnliche Symptome (PT)
- Psychiatrische Erkrankungen
- Herzerkrankungen

Da die vom pU in Modul 4 D und F präsentierten Analysen zu den UEs von besonderem Interesse die hier ausgewählten spezifischen UEs teilweise enthalten, werden – soweit vorhanden – die Daten der jeweiligen relevanten Teilpopulation herangezogen. Es liegen keine

patientenrelevanten, geeigneten Operationalisierungen zu den relevanten Teilpopulationen zu spezifischen UEs aus den Bereichen psychiatrische Erkrankungen oder Herzerkrankungen vor.

2.8.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.8.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.5 der Module 4 D, E und F die Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Methodik wurde hinreichend genau beschrieben und begründet und wird weitestgehend gefolgt.

Subgruppenmerkmale

Der pU präsentiert Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation und zu den von ihm gebildeten Teilpopulationen D und F. Darunter befinden sich für die Teilpopulation D auch Subgruppenanalysen zur Art der Vortherapie deren Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung von Fingolimod zur Bewertung der relevanten Teilpopulation der Fragestellung A2 herangezogen werden. Für die relevante Teilpopulation A2 liegen somit keine Subgruppenergebnisse vor. Eine Analyse möglicher Effektmodifikatoren ist daher nicht möglich, wäre aber aufgrund der geringen Anzahl an Kinder und Jugendlichen bzw. Ereignissen auch nicht sinnvoll interpretierbar.

2.8.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.8.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.8.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.8.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.8.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D und Modul 4 F (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studie PARADIGMS der Evidenzstufe 1b zu und stuft sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Insgesamt beurteilt der pU die Aussagekraft der Studie als hoch.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird dem pU folgend als niedrig eingeschätzt. Abweichend vom pU wird jedoch mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtmortalität für alle übrigen Endpunkte das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.2.2).

2.8.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 D und Modul 4 F (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Fragestellung A2 unter Einbeziehung der Gesamtpopulation der Studie insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Fingolimod ab. Dabei stützt er seine Einschätzung auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt bestätigten Krankheitsschübe. Zudem sieht er Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen, für die er jedoch kein Ausmaß angibt.

Für die von ihm bearbeitete Fragestellung F (in der vorliegenden Nutzenbewertung Fragestellung B1 und B2) leitet der pU ebenfalls unter Einbeziehung der Gesamtpopulation der Studie insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Fingolimod ab. Seine Einschätzung basiert dabei auf einem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe. Zudem sieht er jeweils statistisch signifikante Vorteile bei dem Endpunkt Verbesserung der Behinderung sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen, für die er jedoch allesamt kein Ausmaß angibt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Bildung der Teilpopulationen sowie Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.8.4.3.2). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist in Abschnitt 2.4.3 der Fragestellung A2 dargestellt.

2.8.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.8.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod eingesetzt.

2.8.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.8.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.8.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Modul 3 E und Modul 3 F Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D, Modul 3 E und Modul 3 F (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die multiple Sklerose (MS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Fingolimod gemäß einem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierende MS (RRMS) bei folgenden Gruppen von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:

- Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder
- Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT [5].

Die Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Angaben des pU befindet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 19: Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA und den Angaben des pU

Fragestellung	Aufteilung der Zielpopulation gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA	Aufteilung der Zielpopulation gemäß Angaben des pU
	Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahren) 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 (Modul 3 E)	
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (Modul 3 D)	
	Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahren) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 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 (Modul F)	
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	
MRT: Magnetresonanztomografie; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose		

In der vorliegenden Bewertung werden für die jeweilige Teilpopulation der Fragestellung die Bezeichnung aus Abschnitt 2.2 verwendet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die RRMS mit einer zunehmenden Behinderung und abnehmender Lebensqualität einhergeht. Er sieht daher einen therapeutischen Bedarf an neuen Therapien, die unter anderem eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf Schubreduktion und Behinderungsprogression bieten sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt als Ausgangsbasis für alle 4 Fragestellungen die Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS in Deutschland. Anschließend grenzt er in Abhängigkeit der Fragestellung die jeweiligen Patientenpopulationen weiter auf die Vorgaben der Zielpopulation ein.

Ausgangsbasis: pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS

Die Untergrenze der Ausgangsbasis bestimmt er anhand einer Auswertung eingelöster GKV-Verordnungen. Demnach haben 406 Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren mindestens eine Verordnung für krankheitsmodifizierende MS-Therapien im Jahr 2017 erhalten [14]. Unter der Annahme, dass krankheitsmodifizierende MS-Therapien nur bei vorliegender MS verordnet werden und nur ein geringer Anteil der Kinder und Jugendlichen mit MS einen primär progredienten Krankheitsverlauf aufweist, leitet der pU daraus 406 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV als Untergrenze ab.

Für die Obergrenze zieht er eine Publikation von Holstiege et al. aus dem Jahr 2017 heran [18]. In dieser wird auf Grundlage bundesweiter krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten unter anderem die Prävalenz der MS für die Berichtsjahre 2009 bis 2015 bestimmt. Der pU gibt an, die publizierten Werte bis in das Jahr 2018 fortzuschreiben und leitet für die Altersgruppe 0 bis 14 Jahre (Mädchen und Jungen) eine Prävalenz von 0,000012 pro 100 000 GKV-Versicherte ab sowie für die Altersgruppe 15 bis 19 Jahre eine Prävalenz von 0,000579 pro 100 000 GKV-Versicherte für Mädchen und 0,000232 pro 100 000 für Jungen. Unter Verwendung der KM6-Statistik zum Stichtag 01.07.2017 ermittelt er so 1420 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV als Obergrenze.

Auf Basis der ausgewiesenen Untergrenze und Obergrenze berechnet der pU einen Mittelwert von 913 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Darüber hinaus führt er weitere Literatur zur Bestimmung der Prävalenz der pädiatrischen RRMS auf. Diese wird jedoch laut pU aufgrund der Verwendung nicht relevanter Alterssegmente [13], veralteter Daten [19] oder einer lediglich vorliegenden Teilerfassung der Versichertendaten in der Berechnung vernachlässigt [20].

Fragestellung A1: Hochaktive RRMS: Eskalationstherapie

Ausgehend von der oben angegebenen Spanne der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RRMS bestimmt der pU den Anteil der Patientengruppe mit hochaktiver Erkrankung. Dazu zieht er die Ergebnisse der klinischen Studie PARADIGMS [21] heran und weist einen Anteil von 33,5 % aus. Der pU verweist für die Definition einer hochaktiven Erkrankung auf die entsprechende Operationalisierung im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod für Erwachsene mit MS [9]. In einem weiteren Schritt grenzt der pU Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung auf diejenigen ein, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist. Laut pU erhielten in der bereits für die Ausgangsbasis verwendeten Auswertung von GKV-Verordnungsdaten [14] 25 Kinder und Jugendliche eine Eskalationstherapie mit Natalizumab. Gemessen an allen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Therapie in dieser Auswertung ($406 \times 33,5 \% = 136$) berechnet der pU einen Anteil von 18,4 % ($25 / 136$) mit Eskalationstherapie für die Untergrenze. Für die Obergrenze setzt er einen Anteil von 76,7 % mit einer Eskalationstherapie an und verweist auf eine Publikation von Huppke et al. [11].

Der pU berechnet daraus einen durchschnittlichen Anteilswert von 47,6 % und erhält so 146 (65 bis 227) vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

Fragestellung A2: Hochaktive RRMS: Wechsel innerhalb der Basistherapeutika

In einem ersten Schritt setzt der pU, wie für Fragestellung A1, auf die Ausgangsbasis den Anteil der Patientengruppe mit hochaktiver Erkrankung (33,5 %) an und verweist auf die PARADIGMS-Studie [21]. In einem weiteren Schritt bestimmt er den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Umstellung oder Fortführung der Basistherapie. Dazu nimmt er im Umkehrschluss zum berechneten Mittelwert aus Fragestellung A1 (47,6 %) einen durchschnittlichen Anteil von 52,5 % an.

Der pU ermittelt so 161 (71 bis 250) vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

Fragestellung B1 und B2: Rasch fortschreitende schwere RRMS

Der pU betrachtet die beiden Fragestellungen nicht separat, sondern bestimmt die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit rasch fortschreitender Erkrankung.

Für den Anteil dieser Patientengruppe an der Ausgangsbasis setzt er einen Wert von 25,1 % an und verweist auf die PARADIGMS-Studie [21]. Laut pU liegt diesem Anteilswert die Definition einer rasch fortschreitenden Erkrankung gemäß Fachinformation zugrunde. Er weist jedoch darauf hin, dass das Kriterium der signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen aufgrund eines fehlenden Referenz-MRTs nicht berücksichtigt werden konnte.

Des Weiteren macht der pU auf Überschneidungen zu den Populationen aus Fragestellung A1 und A2 aufmerksam. Um diese Unsicherheit abzubilden, berücksichtigt er für die Untergrenze ausschließlich therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender Erkrankung. Für den verwendeten Anteilswert von 64,8 % verweist er ebenfalls auf die PARADIGMS-Studie [21]. Für die Obergrenze geht er davon aus, dass alle Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender Erkrankung für die Fragestellungen B1 und B2 anzusetzen sind (100 %).

Der pU berechnet 211 (66 bis 356) therapienaive und vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind auf Grundlage der Ausführungen des pU im Dossier und der wesentlichen eingereichten Quelle nicht nachvollziehbar und somit auch nicht bewertbar.

Als wesentliche Datenbasis verwendet der pU eine Analyse der Firma Insight Health aus dem Jahr 2017 [14]. Diese Datenbank basiert auf eingelösten GKV-Verordnungen, die nach Angabe des pU einer bundesweiten Abdeckung von 55 % entsprechen. Der pU gibt darüber hinaus an, dass die identifizierte Patientengruppe mindestens eine Verordnung für krankheitsmodifizierende MS-Therapie erhalten haben musste.

In der aufgeführten Quelle der Firma Insight Health findet sich eine Seite mit einer Ergebnistabelle. Ein Bericht zum methodischen Vorgehen fehlt und damit u. a. Angaben zur Datengenerierung, zur Zusammensetzung der Stichprobe, zur Repräsentativität sowie zur Beschreibung und Definition der Aufgreifkriterien. Zudem sind der aufgeführten Quelle keine Angaben zur Hochrechnung auf alle bundesweiten Verordnungen zu entnehmen.

Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [22].

Für andere vom pU verwendete Quellen sind die ausgewiesenen Werte nicht auffindbar [11,21]. Darüber hinaus ist grundsätzlich für alle Fragestellungen anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Publikation von Holstiege et al. aus dem Jahr 2017 [18] geht der pU von einem Anstieg der alters- und geschlechtsstandardisierten Prävalenz der MS in den nächsten 5 Jahren aus. Er nimmt an, dass diese Entwicklung der MS auch auf das Kindes- und Jugendalter übertragbar ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Modul 3 E, Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D, Modul 3 E sowie Modul 3 F (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- Fragestellung A1: Therapie nach Maßgabe des Arztes
- Fragestellung A2: IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Fragestellung B1: IFN- β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Fragestellung B2: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Darüber hinaus gibt der G-BA an, dass Natalizumab den geeigneten Komparator für die Fragestellungen A1 und B2 darstellt.

Der pU macht Angaben zu folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:

- Fragestellung A1: Natalizumab
- Fragestellung A2: IFN- β 1a intramuskulär, IFN- β 1a subkutan, IFN- β 1b oder Glatirameracetat
- Fragestellung B1 und B2: IFN- β 1a intramuskulär, IFN- β 1a subkutan, IFN- β 1b oder Glatirameracetat

Natalizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet im Off-Label-Use eingesetzt, wodurch Angaben zur Dosierung in der entsprechenden Fachinformation fehlen [23]. Die Angaben des pU können deshalb nicht bewertet werden.

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat gibt der pU die Kosten für jeweils 2 Präparate an. In der nachfolgenden Bewertung wird nur das jeweils wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.

Es ist anzumerken, dass die zweckmäßigen Vergleichstherapien IFN- β 1b und Glatirameracetat gemäß der Fachinformationen [24,25] bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden sollten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Fingolimod und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [5,6,24,25]. Der pU geht bei allen Arzneimitteln von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass die Dosierung für Fingolimod gemäß Fachinformation vom Körpergewicht abhängig ist [5]. Demnach wird für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg eine einmal tägliche Einnahme einer 0,25 mg Kapsel empfohlen und für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg eine einmal tägliche Einnahme einer 0,5 mg Kapsel. Der pU gibt in Übereinstimmung dazu den Verbrauch von Fingolimod für beide Dosierungen korrekt an.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen überwiegend den Fachinformationen [6,24,25].

Für IFN- β 1a und Glatirameracetat setzt der pU mit 30 μ g 1-mal wöchentlich beziehungsweise 20 mg täglich jeweils die Dosierung für Erwachsene an. In der jeweiligen Fachinformation liegen keine konkreten Angaben zur Dosierung bei Kindern und Jugendlichen vor, es wird jedoch darauf verwiesen, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren in der entsprechenden Dosierung mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist [6,25]. Das Vorgehen des pU ist daher nachvollziehbar.

Die S1-Leitlinie zur pädiatrischen MS beschreibt jedoch, dass die Erwachsenenendosierung dieser Wirkstoffe zu schweren Nebenwirkungen führen könne und deshalb für jede Patientin bzw. jeden Patienten die patientenindividuell verträgliche Dosis gefunden werden müsse [11].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fingolimod 0,5 mg und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2018

wieder. Für Fingolimod in der Wirkstärke 0,25 mg liegen seit dem 01.02.2019 Informationen in der Lauer-Taxe vor. Diese sind ebenfalls nachvollziehbar und plausibel.

Für IFN- β 1a sind die Kosten die Packungsgröße mit 12 Fertigspritzen wirtschaftlicher. Die Kosten der vom pU verwendeten Packungsgröße mit 4 Fertigspritzen liegen jedoch trotzdem in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Fingolimod und IFN- β 1b beinhalten u. a. Leistungen, die gemäß der jeweiligen Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn, nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5,24]. Für IFN- β 1a setzt er ebenfalls u. a. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß Fachinformation lediglich empfohlen werden [6]. Für Glatirameracetat setzt er eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die nur für eine bestimmte Patientengruppe anfällt [25].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Fingolimod ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 22 142,50 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten für die Dosierung mit Fingolimod 0,5 mg 1-mal täglich für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen beinhalten Leistungen, die gemäß Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn oder nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5].

Fingolimod in der Dosierung 0,25 mg wird nur bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg verabreicht. Der pU geht von einem geringen Anteil dieser Patientengruppe an der gesamten Zielpopulation aus und berücksichtigt daher diese niedrigere Dosierung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht. Er gibt an, dass die Jahrestherapiekosten aus diesem Grund insgesamt geringfügig überschätzt sind. Unter Berücksichtigung einer Dosierung von 0,25 mg als Untergrenze und 0,5 mg als Obergrenze ergibt sich für die Arzneimittelkosten von Fingolimod eine Spanne von 11 454,22 € bis 22 142,50 € pro Patientin beziehungsweise Patient.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für Glatirameracetat ebenfalls plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von IFN- β 1a und IFN- β 1b liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die vom pU ausgewiesenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten für Fingolimod und IFN- β 1b u. a. Leistungen, die gemäß der jeweiligen Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn oder nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5,24]. Für IFN- β 1a setzt er u. a. zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß Fachinformation lediglich empfohlen werden [6]. Für Glatirameracetat setzt der pU eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die nur für eine bestimmte Patientengruppe anfällt [25].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund von Kontraindikationen gemäß Fachinformation [5] einige Patientengruppen nicht mit Fingolimod behandelt werden. Zur Größe dieser Patientengruppen liegen laut pU jedoch keine Angaben vor. Des Weiteren verweist er auf die Therapieabbruchrate von 7,5 % im Fingolimod-Arm der Zulassungsstudie PARADIGMS. Insgesamt geht er auf dieser Basis von einem Versorgungsanteil von 75 % der ermittelten Patientinnen und Patienten in die GKV-Zielpopulation aus, die mit Fingolimod behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind auf Grundlage der Ausführungen des pU im Dossier und der wesentlichen eingereichten Quelle nicht nachvollziehbar und somit nicht bewertbar. Dies ist insbesondere auf unvollständige Angaben einer für die Herleitung maßgeblichen Analyse [14] zurückzuführen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Fingolimod sind plausibel, doch als Obergrenze anzusehen. Unter Berücksichtigung einer Dosierung von 0,25 mg als Untergrenze und 0,5 mg als Obergrenze ergibt sich für die Arzneimittelkosten von Fingolimod eine Spanne von 11 454,22 € bis 22 142,50 € pro Patientin beziehungsweise Patient.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Glatirameracetat sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von IFN- β 1a und IFN- β 1b liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Fingolimod und IFN- β 1b beinhalten Leistungen, die gemäß der jeweiligen Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn oder nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5,24]. Für IFN- β 1a setzt er zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß Fachinformation lediglich empfohlen werden [6]. Für Glatirameracetat setzt er eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die nur für eine bestimmte Patientengruppe anfällt [25].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patientinnen Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren angezeigt:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender multipler Sklerose, 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im neuen Anwendungsgebiet der krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche (≥ 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
A2	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung ^c	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^c			
B1	die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Zusatznutzen nicht belegt
B2	trotz krankheitsmodifizierender Therapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b	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: Geeigneter Komparator ist Natalizumab. Der Wirkstoff Natalizumab ist für die vorliegende Indikation (Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 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-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fingolimod	Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie,		Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind auf Grundlage der Ausführungen des pU im Dossier und der wesentlichen eingereichten Quelle nicht nachvollziehbar und somit nicht bewertbar. Dies ist insbesondere auf unvollständige Angaben einer für die Herleitung maßgeblichen Analyse [14] zurückzuführen.
	für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist (Fragestellung A1)	146 (65 bis 227)	
	für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (Fragestellung A2)	161 (71 bis 250)	
	Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ^b	Insgesamt 221 (66 bis 356)	
	therapienaiv (Fragestellung B1)		
	vorbehandelt (Fragestellung B2)		
<p>a: Angabe des pU b: 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 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fingolimod	Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist (Fragestellung A1) und vorbehandelte Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung B2)	22 176,90 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Fingolimod sind plausibel, jedoch als Obergrenze anzusehen. Unter Berücksichtigung einer Dosierung von 0,25 mg als Untergrenze und 0,5 mg als Obergrenze ergibt sich für die Arzneimittelkosten von Fingolimod eine Spanne von 11 454,22 € bis 22 142,50 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Fingolimod beinhalten Leistungen, die gemäß Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn oder nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5].
Natalizumab		30 793,16 ^c	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fingolimod	Kinder und Jugendliche (≥ 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 (Fragestellung A2) und therapienaive Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung B1)	22 176,90 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Fingolimod sind plausibel, jedoch als Obergrenze anzusehen. Unter Berücksichtigung einer Dosierung von 0,25 mg als Untergrenze und 0,5 mg als Obergrenze ergibt sich für die Arzneimittelkosten von Fingolimod eine Spanne von 11 454,22 € bis 22 142,50 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Glatirameracetat sind plausibel. Für Interferon-beta 1a und Interferon-beta 1b liegen sie in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Fingolimod und Interferon-beta 1b beinhalten Leistungen, die gemäß der jeweiligen Fachinformation 1-malig zu Therapiebeginn oder nur bei bestimmten Patientengruppen anfallen oder lediglich empfohlen werden [5,24]. Für Interferon-beta 1a setzt er zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die gemäß Fachinformation lediglich empfohlen werden [6]. Für Glatirameracetat setzt er eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die nur für eine bestimmte Patientengruppe anfällt [25].
IFN- β 1a		20 005,18 ^d	
IFN- β 1b		16 068,16 ^d	
Glatirameracetat		13 120,78 ^d	
<p>a: Angabe des pU</p> <p>b: Die Kosten entsprechen den Arzneimittelkosten für eine Dosierung mit 0,5 mg 1-mal täglich für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU geht von einem geringen Anteil von Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg in der Zielpopulation aus und berücksichtigt daher nicht die für diese Patientengruppe vorgesehene Dosierung von 0,25 mg bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten. Er gibt an, dass die Jahrestherapiekosten aus diesem Grund geringfügig überschätzt sind.</p> <p>c: Natalizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet im Off-Label-Use eingesetzt, wodurch Angaben zur Dosierung in der entsprechenden Fachinformation fehlen. Die Angaben des pU können deshalb nicht bewertet werden.</p> <p>d: Die Kosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Bradyarrhythmie:

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung (einschließlich sich spontan zurückbildender kompletter AV-Blocks) assoziiert sein.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden, dazwischen müssen Puls und Blutdruck stündlich auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie kontrolliert werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-) EKG-Überwachung während dieser ersten sechs Stunden empfohlen.

QT-Intervall:

In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTc-Intervall-Ausreißern.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborener QT-Verlängerung, vermieden werden.

Immunsuppressive Wirkung

Fingolimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, und erhöht das Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und anderer Malignitäten, insbesondere der Haut. Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen.

Infektionen:

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 bis 30 % vom Ausgangswert.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als sechs Monate) großes Blutbild vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des Blutbilds regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen.

Makulaödem:

Bei 0,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten drei bis vier Behandlungsmonaten auftraten.

Aus diesem Grund wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.

Leberfunktion:

Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der erwachsenen Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das Dreifache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber.

Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1; 3; 6; 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen:

Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten während der Behandlung mit Fingolimod reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Auswirkungen auf den Blutdruck:

Fingolimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Auswirkungen auf die Atemwege:

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES):

Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) bei einer Dosis von 0,5 mg berichtet. Bei Verdacht auf PRES sollte Gilenya® abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva:

Mit Fingolimod kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden. Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden. Bei Umstellung von Natalizumab oder Teriflunomid ist besondere Vorsicht geboten.

Der Beginn einer Behandlung nach Gabe von Alemtuzumab wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig die Risiken.

Kutane Neoplasien

Bei Patienten, die Gilenya® einnehmen, wurden Basalzellkarzinome (BCC) und andere kutane Neoplasien berichtet, einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom. Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird bei Behandlungsbeginn und danach alle sechs bis zwölf Monate empfohlen.

Rückkehr der Krankheitsaktivität (Rebound):

Nach Beendigung von Fingolimod wurde bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden.

Beendigung der Behandlung:

Es ist ein sechswöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19(10): 1261-1267.
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
5. Novartis. Fachinformation Gilenya. 11.2018.
6. Biogen. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. 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.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ocrelizumab [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 21.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
11. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: pädiatrische multiple Sklerose; Stand 01/2016. 2016.

12. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96-120.
13. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, Von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture; new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol* 2014; 21(4): 654-659.
14. Insight Health. Datenbankanalyse zur Verordnungshäufigkeit krankheitsmodifizierender MS-Therapien bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren (Patient INSIGHTS Panel). 2017.
15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.
16. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-341.
17. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; 37(2): 126-139.
18. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose: eine populationsbasierte deutschlandweite Studie [online]. 2017 (Versorgungsatlas-Bericht; Band 17/09.). URL: www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86.
19. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland: regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt* 2014; 85(8): 990-998.
20. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of multiple sclerosis in Germany: a cohort study applying different case definitions based on claims data. *Neuroepidemiology* 2017; 49(3-4): 91-98.
21. Novartis. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled core phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β -1a im once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase; study CFTY720D2311; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
22. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
23. Biogen. Fachinformation Tysabri. 08.2018.
24. Novartis. Fachinformation Extavia. 06.2018.
25. Mylan dura. Fachinformation Clift 20 mg. 03.2017.

Anhang A – Fragestellung A2: hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub

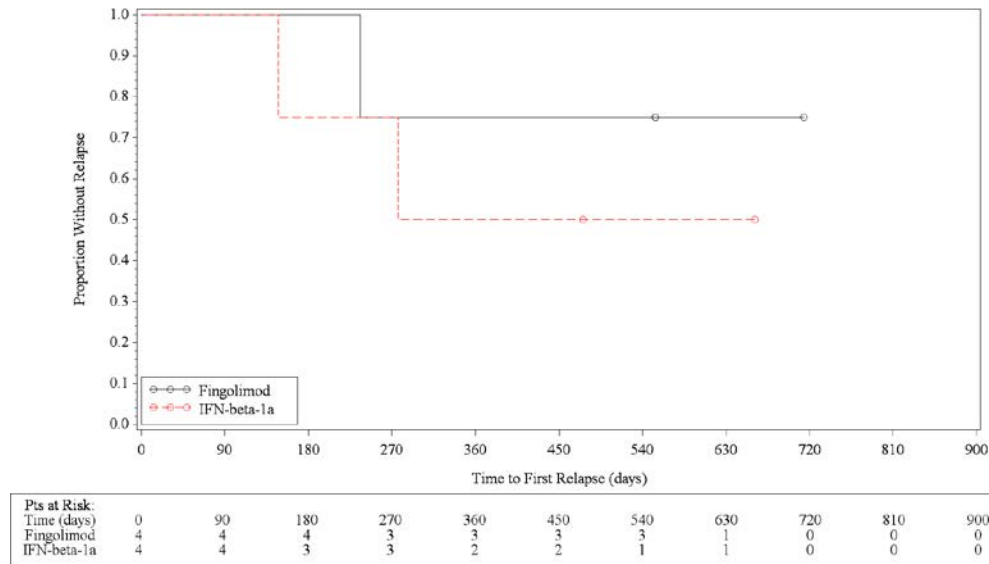


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit IFN-β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

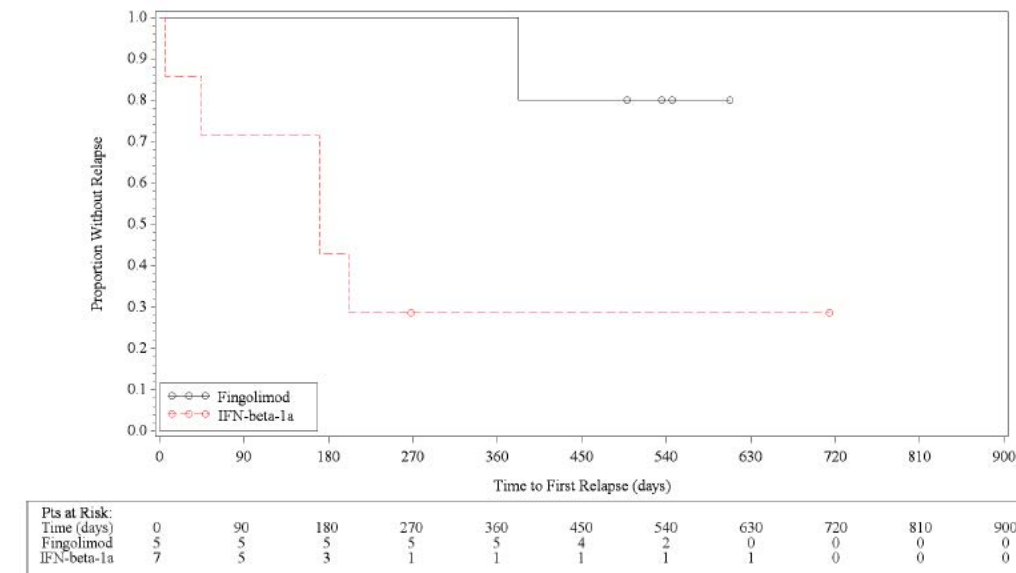


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat) – Datenbankschluss 14.07.2017

A.2 – Forest Plots zu Metaanalysen

Fingolimod vs. INF-b 1a
Jährliche Schubrate
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

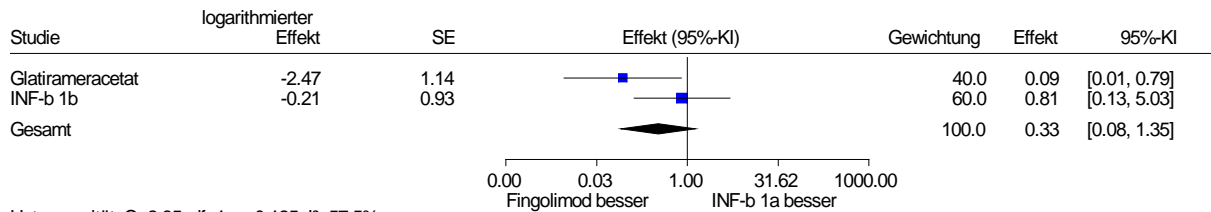


Abbildung 3: Metaanalyse zum Endpunkt jährliche Rate bestätigter Schübe (Effektmaß Rate Ratio; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a
Zeit bis zum ersten Krankheitsschub
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

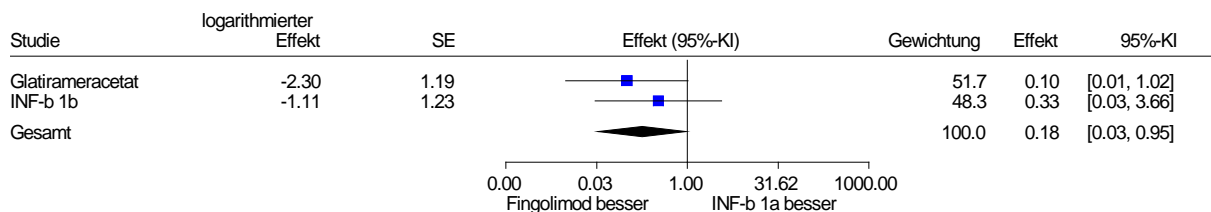


Abbildung 4: Metaanalyse zum Endpunkt Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Effektmaß Hazard Ratio; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a
Bestätigte Progression
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

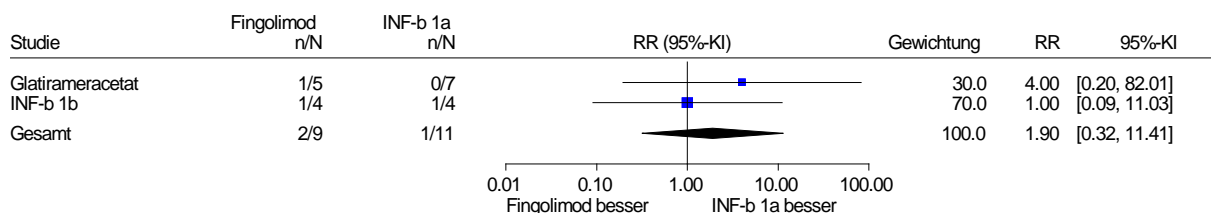


Abbildung 5: Metaanalyse zum Endpunkt bestätigte Progression (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a
Bestätigte Verbesserung
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

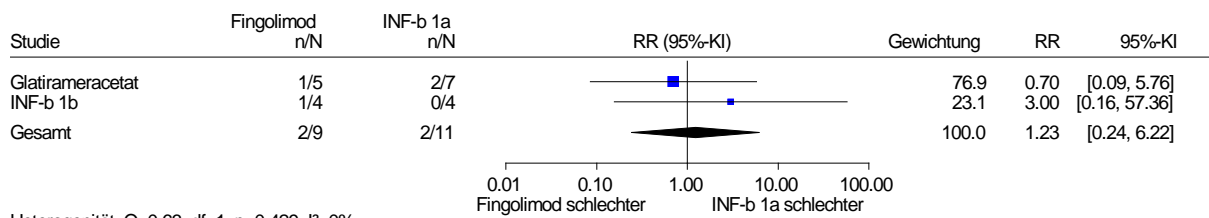


Abbildung 6: Metaanalyse zum Endpunkt bestätigte Verbesserung Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. IFN-b-1a
PedsQL, Gesamtscore (patientenberichtet)
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

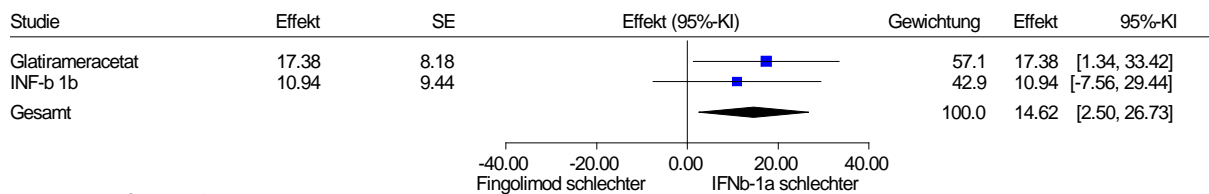


Abbildung 7: Metaanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL patientenberichte Gesamtscore; Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, inverse Varianz-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a
SUEs
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

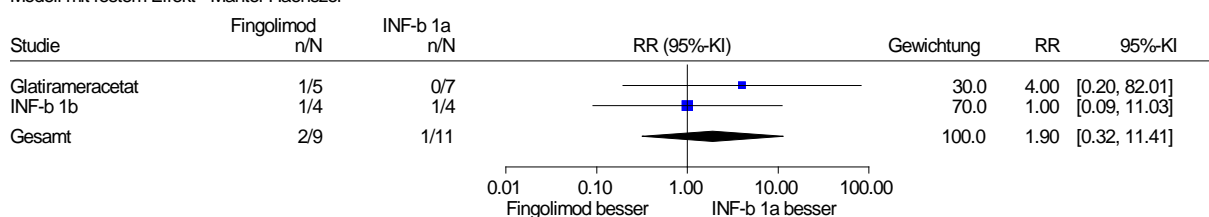


Abbildung 8: Metaanalyse zum Endpunkt SUEs (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a

Abbruch wegen UEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

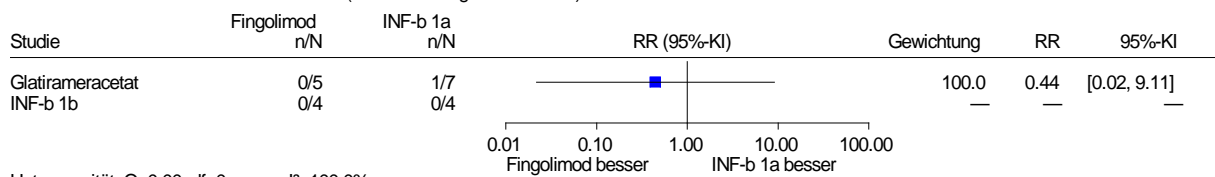


Abbildung 9: Metaanalyse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

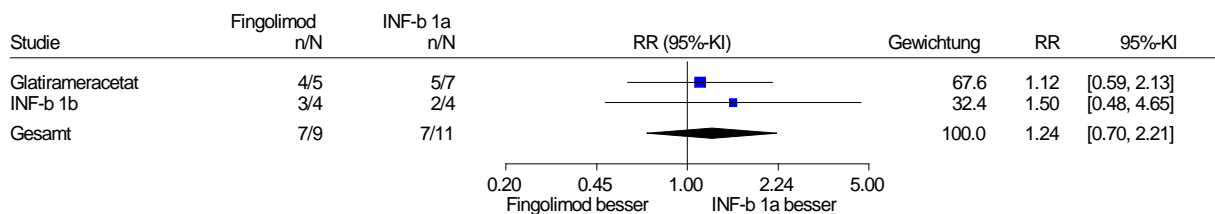


Abbildung 10: Metaanalyse zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

Fingolimod vs. INF-b 1a

Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

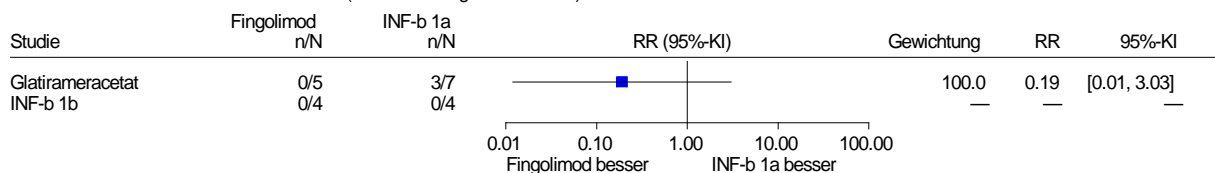


Abbildung 11: Metaanalyse zum Endpunkt grippeähnliche Erkrankungen (Effektmaß relatives Risiko; Modell mit festem, Effekt, Mantel-Haenszel-Methode) aus der Studie PARADIGMS (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie; Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder IFN- β 1b) – Datenbankschluss 14.07.2017

A.3 – Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) zur Teilpopulation der mit Basistherapie vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 32	IFN- β 1a N = 39
SOC^a		
PT^a		
PARADIGMS		
Gesamtrate UEs	30 (93,8)	36 (92,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (59,4)	24 (61,5)
virale Infektion der oberen Atemwege	6 (18,8)	9 (23,1)
Grippe	6 (18,8)	2 (5,1)
Infektion der oberen Atemwege	5 (15,6)	1 (2,6)
Rhinitis	1 (3,1)	4 (10,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (53,1)	14 (35,9)
Kopfschmerz	13 (40,6)	10 (25,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (34,4)	11 (28,2)
Erbrechen	2 (6,3)	4 (10,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (25,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (21,9)	11 (28,2)
Husten	2 (6,3)	5 (12,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (18,8)	11 (28,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (18,8)	9 (23,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (15,6)	24 (61,5)
grippeähnliche Erkrankung	2 (6,3)	11 (28,2)
Fieber	1 (3,1)	6 (15,4)
Ermüdung	1 (3,1)	4 (10,3)
Untersuchungen	3 (9,4)	11 (28,2)
Augenerkrankungen	3 (9,4)	4 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (9,4)	4 (10,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (6,3)	5 (12,8)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen IFN- β : Interferon-beta; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Warnke, Clemens	ja	ja / ja	ja / ja	ja / ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Frau Jutta Scheiderbauer, Deutscher Behindertenrat / Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e.V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja
Herr Herbert Temmes, Deutsche MS Gesellschaft, Bundesverband e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?