

IQWiG-Berichte – Nr. 773

**Fingolimod
(multiple Sklerose bei
Kindern und Jugendlichen) –
Addendum zum Auftrag A18-87**

Addendum

Auftrag: A19-42
Version: 1.0
Stand: 28.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A18-87

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-42

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Klaus Gossens
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Cornelia Rüdig

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertung der nachgereichten Daten zur Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie	2
2.1.1 Patientencharakteristika – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie.....	2
2.1.2 Verzerrungspotenzial und Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie	4
2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)	7
2.2 Auswertung der nachgereichten Daten zur Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv.....	8
2.3 Nach Anhörung eingereichte Daten zu kognitiven Fähigkeiten	9
2.4 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	12
Anhang A – Vom pU nachgereichte Auswertungen zur Fragestellung B1 (therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) ..	13
A.1 – Patientencharakteristika der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1	13
A.2 – Ergebnisse zu der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1	14
A.3 – Grafische Darstellung zu Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS, die innerhalb der Basistherapie wechseln (Fragestellung A2) – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie).....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie).....	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung A2 - hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie).....	8
Tabelle 5: Fingolimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU nachgereichten Teilpopulation zur Fragestellung B1 – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a	13
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, jährliche Schubrate, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)	14
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)	15
Tabelle 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017	17
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten Verbesserung der Behinderung aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DKEFS	Delis-Kaplan Executive Function System
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd-Läsion	Gadolinium aufnehmende T1-Läsion
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig remittierende multiple Sklerose)
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRT	Selective Reminding Test
TMT	Trail Making Test
UE	unerwünschtes Ereignis
VMI	Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.05.2019 sowie am 13.05.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-87 (Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme vom 19.04.2019 und nach der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Auswertungen zur Studie PARADIGMS vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3].

Der Auftrag des G-BA umfasst folgende Punkte:

- zu Fragestellung A2 (hochaktive schubförmig remittierende multiple Sklerose [RRMS], Wechsel innerhalb der Basistherapie): Bewertung der nachgereichten Daten zu den Patientencharakteristika, dem Verzerrungspotenzial und den unerwünschten Ereignissen (UEs) unter psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen sowie der Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten zum Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
- zu Fragestellung B1 (rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv): Bewertung der nachgereichten Daten sowie der vom pU vorgenommene Operationalisierung der Behinderungsprogression
- Bewertung der nach der mündlichen Anhörung eingereichten Daten zu kognitiven Fähigkeiten zu Fragestellungen A2 und B1

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

2 Bewertung

In den nachfolgenden Abschnitten werden die einzelnen vom G-BA beauftragten Punkte bearbeitet. Die Bewertung teilt sich wie folgt auf:

- Abschnitt 2.1: Bewertung der zu Fragestellung A2 (hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie) nachgereichten Daten
- Abschnitt 2.2: Bewertung der zu Fragestellung B1 (rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv) nachgereichten Daten
- Abschnitt 2.3: nach der mündlichen Anhörung eingereichte Daten zu kognitiven Fähigkeiten
- Abschnitt 2.4: Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Bewertungen in den vorhergehenden Abschnitten

2.1 Auswertung der nachgereichten Daten zur Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie

2.1.1 Patientencharakteristika – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie

Der pU legte im Dossier keine Angaben zu den Patientencharakteristika zur relevanten Teilpopulation (Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist) vor. In seiner Stellungnahme reicht der pU diese Angaben nach. Die Patientencharakteristika zur für Fragestellung A2 relevanten Teilpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS, die innerhalb der Basistherapie wechseln (Fragestellung A2) – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Fingolimod	IFN- β 1a
Charakteristika		
Kategorie		
PARADIGMS	N^a = 9	N^a = 11
Alter [Jahre], MW (SD)	16 (2)	15 (2)
Altersgruppen, n (%)		
≥ 10 bis ≤ 12 Jahre	1 (11)	1 (9)
> 12 bis < 18 Jahre	8 (89)	9 (82)
≥ 18 Jahre	0 (0)	1 (9)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	36 / 64
Ethnie, n (%)		
weiß	8 (88,9)	10 (90,9)
andere ^b	1 (11,1)	1 (9,1)
Körpergewicht [kg], n (%)		
≤ 40	1 (11,1)	0 (0)
> 40	8 (88,9)	11 (100,0)
Pubertätsstatus (Tanner Stadien), n (%)		
vorpubertär < 2	1 (11,1)	0 (0)
pubertär (≥ 2)	8 (88,9)	11 (100,0)
EDSS zu Studienbeginn		
MW (SD)	1,78 (1,18)	1,86 (0,98)
Median [Min; Max]	2,00 [0,0; 3,5]	1,50 [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)	1,80 (1,18)	2,64 (1,68)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	2,72 (2,06)	3,67 (2,40)
Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)	1,7 (0,50)	1,5 (0,69)
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)	3,2 (1,39)	2,9 (1,04)

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS, die innerhalb der Basistherapie wechseln (Fragestellung A2) – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fortsetzung)

Studie	Fingolimod	IFN- β 1a
Charakteristika		
Kategorie		
PARADIGMS	N^a = 9	N^a = 11
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)		
nicht vorbehandelt	0 (0)	0 (0)
vorbehandelt	9 (100,0)	11 (100,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (9,1)
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 asiatisch und andere Ethnien		
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; 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; w: weiblich		

Insgesamt sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahlen hinreichend ausgeglichen. Der einzig nennenswerte Unterschied liegt zum Geschlechterverhältnis vor: im Fingolimod-Arm sind alle Kinder und Jugendliche weiblich, während im IFN- β 1a-Arm der Studie lediglich 1 Drittel der Kinder und Jugendlichen weiblich sind.

2.1.2 Verzerrungspotenzial und Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie

Verzerrungspotenzial

Der pU legte im Dossier keine vollständigen Angaben zu potenziell verzerrenden Aspekten für die relevante Teilpopulation A2 der Studie PARADIGMS vor. In der Dossierbewertung wurde daher das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte mit Ausnahme der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

In seiner Stellungnahme liefert der pU Angaben zu Studienabbrüchen, Beobachtungszeiten und zum Umgang mit fehlenden Werten zum Endpunkt PedsQL zur relevanten Teilpopulation A2 nach. Basierend auf den nachgereichten Informationen wird das Verzerrungspotenzial zum vorliegenden Addendum für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte als niedrig bewertet.

Diese Änderung der Bewertung des Verzerrungspotenzials hat für die in der Dossierbewertung getroffene Aussage zum Zusatznutzen jedoch keine Konsequenz. Denn unabhängig vom

Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt, der den Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen begründet hat (Krankheitsschübe), zum einen nur für eine der beiden Operationalisierungen dieses Endpunkts ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet. Zum anderen zeigten sich bei dieser Operationalisierung Effekte unterschiedlicher Größenordnung je nach Vorbehandlung (Glatirameracetat bzw. IFN- β 1b). Insgesamt ist die Aussagesicherheit auf Basis der vorliegenden Daten daher weiterhin eingeschränkt, sodass nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den PedsQL) gab es im Dossier des pU keine Angaben dazu, inwieweit fehlende Werte in der Analyse ersetzt worden sind. In seiner Stellungnahme reicht der pU Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten zum PedsQL nach. Entsprechend den Informationen in der Stellungnahme, wurden zu den Auswertungen zum hier relevanten Datenschnitt (Studienende) keine Werte ersetzt [2]. Eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse des PedsQL durch Ersetzung fehlender Werte liegt demnach nicht vor.

Darüber hinaus fehlten in Modul 4 des Dossiers des pU zum Endpunkt PedsQL Ausgangswerte, Veränderungen und Varianzen in den einzelnen Studienarmen. Diese wurden mit der Stellungnahme nachgereicht.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zum PedsQL inklusive der nachgereichten Ausgangswerte, Veränderungen und Varianzen in den einzelnen Studienarmen.

Tabelle 2: 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
	Vorbehandlung	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PedsQL, Gesamtscore ^c (patientenberichtet)							
Glatirameracetat	5	77,61 (19,30)	10,75 (6,31)	6	77,72 (14,19)	-6,63 (6,58)	17,38 [1,34; 33,42]; 0,034
IFN-β 1b	4	67,66 (7,18)	9,70 (7,67)	4	80,71 (10,52)	-1,24 (7,57)	10,94 [-7,56; 29,43]; 0,241
Gesamt	9			10			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 A2; 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</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; 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>							

In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt PedsQL Gesamtscore (patientenberichtet) ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod für die über die Teilpopulationen nach Vorbehandlung gepoolte Mittelwertdifferenz (siehe Tabelle 2). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde anhand der Effektschätzungen Hedges' g geschätzt. Die Berechnung zeigt für den Effektschätzer einen Effekt in der Größenordnung 1 Standardabweichung (Hedges' g: 0,97 [-0,02; 1,96]). Aufgrund der geringen Fallzahl sind jedoch die Schätzungen für das 95 %-Konfidenzintervall unsicher und in Bezug auf die statistische Signifikanz nicht konsistent zum Ergebnis zur Mittelwertdifferenz. Das Konfidenzintervall ist für die Abschätzung der Relevanz des Effekts daher nicht verwertbar. Aufgrund der beschriebenen Größe des Effekts (ca. 1 Standardabweichung) wird für diesen Endpunkt in der vorliegenden speziellen Datensituation dennoch ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für den Endpunkt PedsQL abgeleitet.

Nebenwirkungen psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen

Der pU legte im seinem Dossier keine Ergebnisse zu den spezifischen UEs psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen (beide operationalisiert als Systemorganklasse [SOC] des standardisierten Medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) vor. In seiner Stellungnahme reicht der pU diese Ergebnisse nach. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung A2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Endpunktkategorie	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 ^a
psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11,11)	11	1 (9,09)	1,22 [0,09; 16,93]; 0,967
Herzerkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11,11)	11	0 (0)	3,60 [0,16; 79,01]; 0,340

a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])
 IFN- β : Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die beiden Endpunkte psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Damit ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen zur Teilpopulation A2 einfließen.

Tabelle 4: 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: ▪ Bestätigte Krankheitsschübe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ▪ PedsQL: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	–
IFN- β : Interferon-beta, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RRMS: schubförmig remittierende multiple Sklerose	

Die Bewertung der nachgereichten Daten ergibt beim Endpunkt Krankheitsschübe wie in der Dossierbewertung A18-87 [1] einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt die Bewertung der nachgereichten Daten zum PedsQL ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau ändert sich durch die nachgereichten Daten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen zur Teilpopulation A2 aus der Dossierbewertung A18-87 im Ergebnis nicht [1]. Es 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 den für die Endpunkte bestätigte Krankheitsschübe und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den PedsQL) beobachteten Vorteilen von Fingolimod.

In der vorliegenden Datensituation ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar (siehe auch Dossierbewertung A18-87 [1]).

2.2 Auswertung der nachgereichten Daten zur Fragestellung B1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv

Die für die Fragestellung B1 relevante Population umfasst therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Der pU präsentierte im Dossier eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie, die er anhand der Kriterien Vorhandensein von mindestens 2 Schüben in den vorhergehenden 12 Monaten und mindestens 1 Gd-Läsion bildete. Das notwendige Kriterium „Behinderungsprogression“ (als Folge der Schübe) hatte der pU dabei jedoch nicht berücksichtigt. Gerade dieses Kriterium definiert jedoch klinisch die rasch fortschreitende, schwere RRMS und grenzt damit die Population B von der Population A (hochaktive RRMS) ab. Basierend auf den Patientencharakteristika zur Expanded-Disability Status Scale (EDSS) zeigte sich zudem, dass der EDSS-Gesamtscore zum Studieneinschluss insgesamt niedrig war und die Spanne des Medians den Wert 0 umfasste. Die vom pU im Dossier präsentierte Teilpopulation umfasste Kinder und Jugendliche, die zu Studieneinschluss gar keine (EDSS = 0) oder nur eine geringe Behinderungsbeeinträchtigung hatten. Insgesamt adressierte die im Dossier vom pU vorgelegte

Teilpopulation damit nicht die interessierende Population der Kinder und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

In seiner Stellungnahme legt der pU eine neue Operationalisierung der Teilpopulation vor [2]. Einzige Änderung im Vergleich zur im Dossier vorgelegten Teilpopulation ist dabei der Ausschluss von Kindern und Jugendlichen mit einem EDSS-Wert von 0. Damit berücksichtigt der pU erneut das notwendige Kriterium der schubbezogenen Behinderungsprogression nicht. In der mündlichen Anhörung hat der pU die Nichtberücksichtigung dieses Kriteriums bestätigt [5]. Damit fehlt auch für die neu gebildete Teilpopulation die notwendige klinische Abgrenzung von der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver, aber nicht rasch fortschreitender RRMS. Die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression in dieser vom pU neu gebildeten Teilpopulation unterstützen diese Einschätzung: eine solche trat während des Beobachtungszeitraums von ca. 2 Jahren nur bei 1 Patientin auf (in der Fingolimod-Gruppe, siehe Abbildung 2 in Anhang A.3).

Zusammenfassend sind die vom pU nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung der Teilpopulation B1 (rasch fortschreitende schwere RRMS) geeignet. Damit ändert sich die Einschätzung der Dossierbewertung (Zusatznutzen nicht belegt) nicht. Davon unabhängig werden die Patientencharakteristika und Ergebnisse der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Teilpopulation in Anhang A dargestellt.

2.3 Nach Anhörung eingereichte Daten zu kognitiven Fähigkeiten

In der PARADIGMS-Studie wurden kognitive Fähigkeiten mit einer Testbatterie von 5 Tests untersucht. In seinem Dossier und auch in der Stellungnahme hatte der pU hierzu jedoch keine detaillierten Ergebnisse vorgelegt. Diese hat der pU nach der mündlichen Anhörung nachgereicht [3].

Die in der PARADIGMS-Studie eingesetzte Testbatterie zu Kognition umfasste 5 Tests: 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. Diese bilden entsprechend der internationalen pädiatrischen MS-Studiengruppe die Kerndomänen zur Bestimmung der kognitiven Fähigkeiten bei Kindern ab [6].

In der PARADIGMS-Studie sollten jedoch nur die Tests SDMT und VMI in allen Studienzentren erhoben werden. Die Erhebung der übrigen Tests erfolgte lediglich in Studienzentren, die sich dazu bereit erklärten. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Rücklaufzeiten der jeweiligen Tests wieder. Mit Ausnahme des SDMT und des VMI Test gehen in die Auswertungen der jeweiligen Teilpopulationen nur eine sehr geringe Anzahl und / oder ein zwischen den Behandlungsgruppen stark unterschiedlicher Anteil an Kindern und Jugendlichen ein. Die Ergebnisse der optional erhobenen Tests TMT, SRT und DKEFS sind daher nicht aussagekräftig. Die übrigen 2 Tests (SDMT, VMI) zeigen zwar ausreichend hohe Rücklaufzeiten, decken allerdings nicht mehr alle Kerndomänen zur Erhebung der kognitiven

Fähigkeiten ab und können diesen Endpunkt daher nicht sinnvoll abbilden. Insgesamt sind somit die nachgereichten Daten zur kognitiven Fähigkeit nicht aussagekräftig.

Unabhängig davon zeigen die vom pU vorgelegten Ergebnisse keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.4 Zusammenfassung

Für Fragestellung A2 ergibt die Bewertung der nachgereichten Daten zusätzlich zu einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beim Endpunkt Krankheitsschübe auch einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL).

In der Gesamtschau ändern die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Aussage zum Zusatznutzen von Fingolimod aus der Dossierbewertung A18-87 aber nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Fingolimod unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-87 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: 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 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</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS; schubförmig remittierende multiple Sklerose</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-87 [online]. 27.03.2019 [Zugriff: 01.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 746). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-87_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 746: Fingolimod (multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-87. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/425/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. 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]. 2019.
4. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Fingolimod: mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 06.05.2019 [Zugriff: 22.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-425/2019-05-06_Wortprotokoll_Fingolimod_D-412.pdf.
6. Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A et al. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: meeting report. *Neurology* 2013; 80(12): 1161-1168.

Anhang A – Vom pU nachgereichte Auswertungen zur Fragestellung B1 (therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS)

A.1 – Patientencharakteristika der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU nachgereichten Teilpopulation zur Fragestellung B1 – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	Fingolimod	IFN- β 1a
PARADIGMS	N^a = 17	N^a = 12
Alter [Jahre], MW (SD)	15 (2)	15 (2)
Altersgruppen, n (%)		
≥ 10 bis ≤ 12 Jahre	1 (6)	2 (17)
> 12 bis < 18 Jahre	16 (94)	10 (83)
Geschlecht [w / m], %	76 / 24	67 / 33
Ethnie, n (%)		
Weiß	17 (100)	12 (100)
Körpergewicht [kg], n (%)		
≤ 40	1 (5,9)	0 (0)
> 40	16 (94,1)	12 (100)
Pubertätsstatus (Tanner Stadien), n (%)		
Pubertär (≥ 2)	17 (100)	12 (100)
EDSS zu Studien-beginn		
MW (SD)	1,93 (1,07)	1,83 (0,49)
Median [Min; Max]	2,00 [1,0; 4,0]	2,00 [1,0; 3,0]
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)	0,50 (0,41)	0,84 (1,28)
Zeit seit Auftreten von MS-Symptomen [Jahre], MW (SD)	1,08 (0,69)	1,70 (1,59)
Anzahl Schübe im Jahr vor Studienbeginn, MW (SD)	2,5 (0,72)	2,2 (0,39)
Anzahl Schübe in den 2 Jahren vor Studienbeginn, MW (SD)	3,5 (1,59)	3,1 (0,79)
Vorbehandlung mit MS-Therapie, n (%)		
nicht vorbehandelt	k. A.	k. A.
vorbehandelt	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (8,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU nachgereichten Teilpopulation zur Fragestellung B1 – RCT direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-1 β 1a (Fortsetzung)

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; k. A.: keine Angaben; IFN- β : Interferon-beta; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MS: multiple Sklerose; 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; w: weiblich

A.2 – Ergebnisse zu der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, jährliche Schubrate, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN- β 1a			Fingolimod vs. IFN- β 1a
	N	n / Patien- tenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	n / Patien- tenjahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity							
Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
jährliche Schubrate	17	6 / k. A.	0,11 [0,03; 0,49]	12	14 / k. A.	0,84 [0,28; 2,53]	0,13 [0,02; 0,93]; 0,043
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]			Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		HR [95 %-KI]; p-Wert
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Zeit bis zum 1. Krankheitsschub	17	n. e. 3 (17,6 ^a)		12	n. e. 5 (41,7 ^a)		0,29 [0,06; 1,46]; 0,132
a: eigene Berechnung							
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Krankheitsschübe; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; vs.: versus							

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Mortalität					
Gesamt mortalität	17	0 (0)	12	0 (0)	–
Morbidität					
Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
bestätigte Progression	17	1 (5,9 ^b)	12	0 (0)	2,17 [0,10; 49,07]; 0,566
bestätigte Verbesserung	17	9 (52,9 ^b)	12	1 (8,3 ^b)	6,35 [0,92; 43,74]; 0,014
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	17	14 (82,4)	12	12 (100)	–
SUEs	17	3 (17,7)	12	0 (0)	5,06 [0,28; 89,71]; 0,141
Abbruch wegen UEs	17	0 (0)	12	0 (0)	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	17	7 (41,2)	12	5 (41,7)	0,99 [0,41; 2,38]; > 0,999
grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	17	1 (5,9)	12	4 (33,3)	0,18 [0,02; 1,39]; 0,060
psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	17	2 (11,8)	12	1 (8,3)	1,41 [0,14; 13,86]; 0,822
Herzerkrankungen (UE, SOC)	17	1 (5,9)	12	1 (8,3)	0,71 [0,05; 10,21]; 0,913
a: eigene Berechnung, p-Wert mittels unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [4]); ggf. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
b: eigene Berechnung					
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; 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 9: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (vom pU nachgereichte Teilpopulation zur Fragestellung B1)

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)	17	73,91 (17,05)	7,97 (2,56)	12	78,62 (12,31)	6,28 (3,07)	1,70 [-6,63; 10,02]; 0,679

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.
b: 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
c: Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; 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

A.3 – Grafische Darstellung zu Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) der vom pU nachgereichten Teilpopulation zu Fragestellung B1

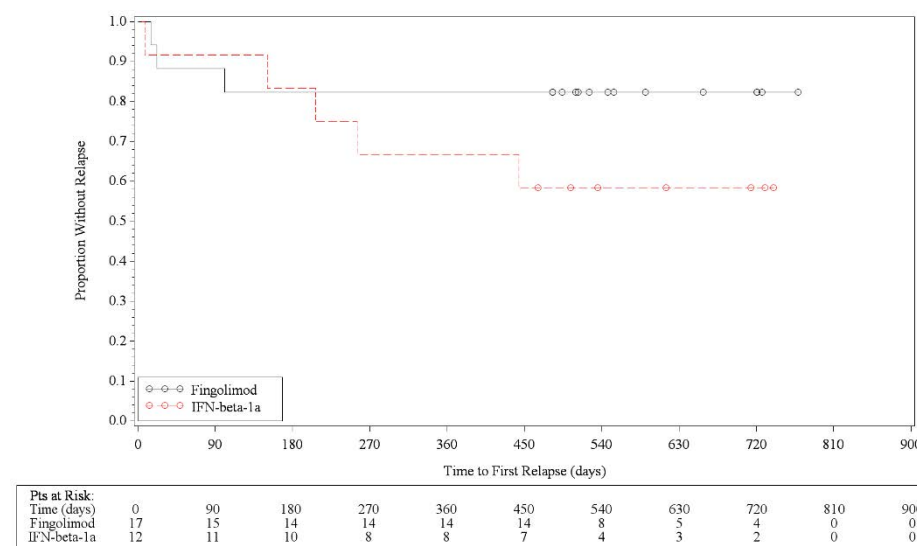


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017

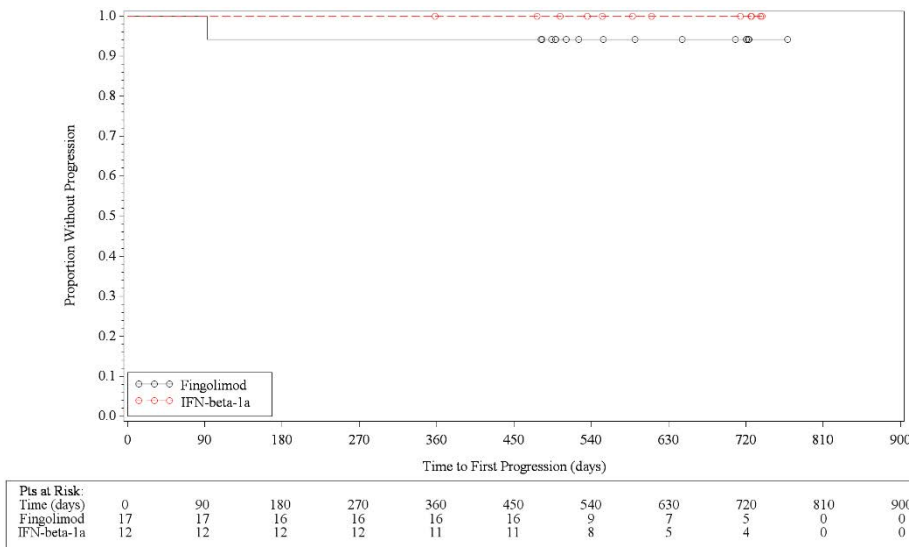


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten Behinderungsprogression aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017

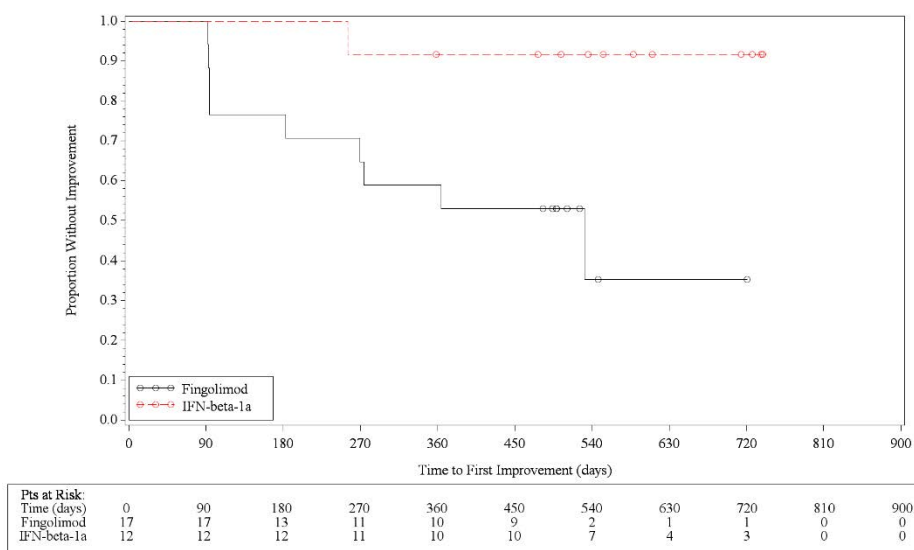


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. bestätigten Verbesserung der Behinderung aus der PARADIGMS-Studie (vom pU nachgereichte Teilpopulation zu Fragestellung B1) – Datenbankschluss 14.07.2017