

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Siponimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Siponimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität		
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose		

Für beide Fragestellungen folgt der pU der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen, wobei grundsätzlich längere Beobachtungszeiten gerade bei Studien zu multipler Sklerose (MS), die primär die Behinderungsprogression untersuchen, empfehlenswert sind. Die angesetzte Mindestdauer von 12 Monaten entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben liegen keine Daten vor, da keine relevante Studie identifiziert wurde. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe

In die Nutzenbewertung wird zu Fragestellung 2 die Studie EXPAND eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie EXPAND ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Studie. Die Studie gliedert sich in eine randomisierte Studienphase und eine optionale Extensionsphase. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die randomisierte Studienphase relevant.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von 3,0 bis einschließlich 6,5 eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1651 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Siponimod (N = 1105) oder Placebo (N = 546) randomisiert zugeteilt. Zusätzlich haben alle Patientinnen und Patienten supportive Therapien im Sinne von Best supportive Care (BSC) erhalten.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 29.04.2016 war die randomisierte Studienphase beendet. Das Ende der randomisierten Studienphase sollte ca. 3 Jahre nachdem die 1. Patientin bzw. der 1. Patient randomisiert wurde erfolgen, wodurch es zu patienten-individuell unterschiedlichen Beobachtungszeiten kommt. Die vorliegenden Beobachtungszeiten werden als hinreichend angesehen, um die für die vorliegende Nutzenbewertung angesetzte Mindeststudiendauer von 12 Monaten zu erfüllen, da 87 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation über mindestens 1 Jahr beobachtet wurden.

Primärer Endpunkt der Studie war die nach 3 Monaten bestätigte Behinderungsprogression (erhoben anhand der EDSS), sekundäre Endpunkte umfassen u. a. die nach 6 Monaten bestätigte Behinderungsprogression, Krankheitsschübe und die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs).

Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, hatten die Möglichkeit, die verblindete Behandlung mit der Studienmedikation fortzuführen, oder diese abzubrechen und sich für eine Therapie mit Siponimod

oder einer anderen MS-Therapie zu entscheiden. Des Weiteren konnten die Patientinnen und Patienten im Anschluss an die randomisierte Studienphase optional an einer Extensionsphase teilnehmen, bei der alle Patientinnen und Patienten unverblindet Siponimod erhalten.

Für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Gemäß der Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Siponimod die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Bedingt durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhaltet Fragestellung 2 nur solche Patientinnen und Patienten, die keine aufgesetzten Schübe haben.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie EXPAND wurden Patientinnen und Patienten unabhängig davon, ob sie eine Krankheitsaktivität aufweisen oder nicht, eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation herangezogen, auf die folgende Kriterien zutreffen:

- kein klinischer Schub in den 2 Jahren vor Studieneinschluss, aber
- Aktivität in der Bildgebung (Magnetresonanztomografie [MRT]) in Form von Kontrastmittel-(Gadolinium[Gd]-)anreichernden Läsionen.

Damit umfasst die relevante Teilpopulation für die Fragestellung 2 128 (11,6 %) Patientinnen und Patienten im Siponimod + BSC-Arm und 61 (11,2 %) Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm der Gesamtpopulation der Studie EXPAND.

Ca. 3 Viertel dieser insgesamt 189 Patientinnen und Patienten hatten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten. Da diese krankheitsmodifizierende MS-Therapie während der Studie nicht erlaubt war, könnten Krankheitsschübe im Studienverlauf solche Schübe sein, welche durch die vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Dies wird bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bis auf den Endpunkt Gesamtmortalität wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte, zu denen verwertbare Ergebnisse vorliegen, als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegen keine Ereigniszeitanalysen vor. In der vorliegenden Situation ist ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch aufgrund der geringen Ereignisanteile (in beiden Behandlungsarmen verstarb jeweils 1 Person) auszuschließen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression (EDSS-basiert, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert)

Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe (EDSS-basiert) wird als maßgebliche Operationalisierung die jährliche Schubrate betrachtet. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zum Vorteil von Siponimod + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für die ergänzend dargestellte Operationalisierung über die Zeit bis zum 1. bestätigten Krankheitsschub zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Siponimod + BSC. Daraus lässt sich insgesamt ein Effekt zugunsten von Siponimod + BSC ableiten.

Es haben aber ca. 3 Viertel der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie erhalten und es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn diese Therapie abgesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse zu diesem Merkmal deutet darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren. Insgesamt sind daher die Ergebnisse zum Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe aus der Studie EXPAND nicht als Vorteil von Siponimod interpretierbar. Für den Endpunkt bestätigte Krankheitsschübe ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]), Sehvermögen (Low Contrast Visual Acuity [LCVA]), Gehfähigkeit (Multiple Sclerosis Walking Scale-12 [MSWS-12]), physische Funktion (Multiple Sclerosis Impact Scale-29 [MSIS-29]) und psychische Funktion (MSIS-29)

Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kognitive Funktion (erhoben anhand des Symbol Digit Modalities Test [SDMT], sowie Brief Visuospatial Memory Test – Revised [BVMT-R]) und Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions [EQ-5D])

Für diese Endpunkte liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da der pU nach Feststellung eines Programmierfehlers die korrigierten Auswertungen nicht vorlegt. Für diese Endpunkte ergibt sich daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EXPAND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen, Bradykardie

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht den gesamten Erhebungszeitraum, sondern nur den Zeitraum der verblindeten Behandlung umfassen. Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Siponimod + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: aktive SPMS mit aufgesetzten Schüben

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Siponimod gegenüber IFN- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS mit aufgesetzten Schüben hat der pU in seinem Dossier keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen für Siponimod ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: aktive SPMS ohne aufgesetzte Schübe

Für bestätigte Krankheitsschübe zeigt sich ein Vorteil von Siponimod gegenüber BSC. Auswertungen zum Schweregrad der Schübe wurden vom pU nicht vorgelegt. Da sich bei den Endpunkten zur Behinderungsprogression und zur Schwere der Behinderung kein Vorteil oder Nachteil von Siponimod gegenüber BSC zeigt, kann nicht per se davon ausgegangen werden, dass es sich in der überwiegenden Zahl um schwere Schübe handelt. Zudem deuten

Subgruppenanalysen zum Merkmal „vorherige, den Krankheitsverlauf modifizierende MS-Therapie“ darauf hin, dass die im Studienverlauf beobachteten Krankheitsschübe solche Schübe sind, die durch eine vorangegangene MS-Therapie erfolgreich unterdrückt worden waren.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht verwertbar, da sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum umfassen und damit inhaltlich unvollständig sind. Daten zu weiteren zentralen Endpunkten, wie gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Fatigue liegen ebenfalls nicht vor.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver SPMS ohne aufgesetzte Schübe aus den vorgelegten Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Siponimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Siponimod – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit SPMS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildung der entzündlichen Aktivität			
1	mit aufgesetzten Schüben	Interferon (IFN)- β 1a oder 1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	ohne aufgesetzte Schübe	Best supportive Care (BSC) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; SPMS: sekundär progrediente multiple Sklerose</p>			

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