

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod, Nr. 113, A11-23, Version 1.0, 11.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><u>Studiendesign der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) durchgeführten Studien</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) führt in ihren Guidelines zur Durchführung klinischer Untersuchungen von Arzneimitteln für die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) aus, dass unterschiedliche Subgruppen von Patienten in klinischen Studien <i>a priori</i> definiert werden sollten, da die Extrapolation von Ergebnissen von einer Subgruppe auf eine andere ggf. nicht möglich sein könnte. Ferner wird darauf hingewiesen, dass im Falle der Untersuchung von Patienten, die auf bestimmte Therapieregime nicht ansprechen, die Definition von nicht oder nicht ausreichendem Ansprechen nachprüfbar und prospektiv definiert sein sollte (1).</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG angesprochen wurde (vgl. IQWiG Nutzenbewertung S. 9–10), hat der pU die Einschlusskriterien für die TRANSFORMS-Studie weit gewählt (z. B. EDSS-Score 0 bis 5,5; (langjährig) vorbehandelte und therapienaive Patienten).</p> <p>Im Falle einer Studie, die MS-Patienten mit Krankheitsaktivität (definierte Anzahl von Schüben pro Zeiteinheit) auch dann einschloss, wenn sie bereits vorbehandelt wurden (vorwiegend mit</p>	

	<p>IFN-β), wäre es wünschenswert gewesen, vollständige Informationen über die Vorbehandlung (z. B. Sequenz, Dauer und Dosierung, Response) zu erheben und in ihrem Einfluss auf das Behandlungsergebnis unter Therapie mit Fingolimod versus IFN-β zu analysieren.</p> <p>Laut Aussagen des pU (S. 56, Dossier 4A) waren in den Studienprotokollen von TRANSFORMS und FREEDOMS keine <i>A-priori</i>-Subgruppenanalysen geplant.</p> <p>Die <i>A-priori</i>-Definition mindestens folgender (distinkter) aussagefähiger Subgruppen wäre wünschenswert gewesen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsschwere,• Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsaktivität und -verläufe,• Subgruppen nach Art und Vollständigkeit der Vorbehandlung,• Subgruppen nach Erfolg der Vorbehandlung (response bzw. non-response). <p>Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn sich die in der Zulassung genannten Kriterien weitaus besser durch Informationen in den Zulassungsstudien (und <i>vice versa</i>) abbilden ließen. Bereits für andere Immunsuppressiva, die in der Eskalationstherapie der MS eingesetzt werden, wie Mitoxantron und Natalizumab, gilt, dass die klinischen</p>	
--	--	--

	Prüfungen nicht an den Patienten durchgeführt wurden, für die sie zugelassen wurden (2).	
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen- bewertung – Fingolimod, Seiten 3–7	AkdÄ	<p><u>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</u></p> <p>Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für folgende Populationen wird sich angeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-β bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) und keiner vollständigen Vorbehandlung mit IFN-β, • IFN-β bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. <p>Für Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochaktiver RRMS und vollständiger Vorbehandlung mit IFN-β erfolgte die Nutzenbewertung gegenüber Glatirameracetat. 	

		<p>Die formalen Voraussetzungen für die Auswahl von Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie (§ 6 Abs. 3 VerfO, § 6 AM-NutzenV) sind erfüllt. Glatirameracetat ist eine der möglichen und empfohlenen Therapieoptionen bei dieser Patientengruppe (3;4).</p> <p>In der beschriebenen Patientenpopulation kommt neben der Umstellung auf Glatirameracetat ebenso eine Eskalationstherapie mittels Umstellung auf Natalizumab infrage (3;4). Ob der Wechsel auf Natalizumab im Vergleich mit einem Wechsel auf Glatirameracetat im Falle einer Non-Response auf IFN-β Vorteile besitzt, kann auf Grundlage der verfügbaren Evidenz (vgl. z. B. (5)) derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beantwortet werden.</p> <p>So gibt es keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) über die Wirksamkeit von Natalizumab verglichen mit anderen Therapiealternativen wie Glatirameracetat (Head-to-head-Studien), und indirekte Vergleiche erlauben bisher ebenfalls keine hinreichend sichere Aussage über die relative Wirksamkeit von Natalizumab, z. B. wegen der Unterschiede in den untersuchten Patientenpopulationen (6).</p> <p>Die AkdÄ hätte jedoch eine Nutzenbewertung von Fingolimod gegenüber Natalizumab empfohlen, da beide Immunsuppressiva das gleiche Anwendungsgebiet besitzen und derzeit einen weitgehend vergleichbaren Platz innerhalb des therapeutischen Algorithmus einnehmen (7). Aus</p>	
--	--	--	--

		<p>klinischer Sicht ist daher die Frage besonders relevant, ob bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß im Falle der Entscheidung für eine Eskalationstherapie ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Natalizumab zu erwarten ist.</p>	
<p>IQWiG Nutzenbewertung – Fingolimod, Seiten 30–31, 45–48</p>		<p><u>Indirekte Vergleiche</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt auf Seite 47–48 des Dossiers, dass für den indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat keine verwertbaren Studiendaten zur Verfügung standen, da sich die in den Studien untersuchten Studienpopulationen maßgeblich von der für die Fragestellung relevanten Population unterscheiden.</p> <p>Die Patientenpopulationen, die seit Zulassung von IFN-β und Glatirameracetat für einen Einschluss in Studien zur Verfügung stehen, haben sich wesentlich verändert. Es gibt beispielsweise aktuell deutlich weniger Patienten, die mit vergleichbarer Krankheitsaktivität nicht bereits eine Schubtherapie erhalten. Niedrigere Schubraten in aktuellen Head-to-head-Studien (REGARD, BECOME) versus älteren placebo-kontrollierten (Zulassungs-)Studien könnten auch auf diese Veränderungen in den Patientenpopulationen zurückgeführt werden (2;6). Die Zurückhaltung des IQWiG in der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus unterschiedlichen Populationen erscheint somit gerechtfertigt.</p>	

<p>IQWiG Nutzenbewertung – Fingolimod, Seiten 4, 15–16, 21–26, 42–43</p>		<p><u>Bewertung des Schadens durch das IQWiG</u></p> <p>Die EMA begründete das Nichterteilen einer Zulassung von Fingolimod in der vom Hersteller beantragten First-line-Indikation mit Sicherheitsbedenken (vgl. EPAR Fingolimod Seite 83 (8)).</p> <p>Über Nebenwirkungen in Populationen, die nicht den untersuchten Studienpopulationen entsprechen, oder über seltene Nebenwirkungen können zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung (die Population, die mit dem Arzneimittel behandelt wurde, ist verhältnismäßig klein und selektiert) die Daten noch nicht ausreichend sein, um eine abschließende Aussage über bessere Verträglichkeit zu treffen (9).</p> <p>In den Zulassungsstudien TRANSFORMS und FREEDOMS war u. a. das Vorliegen einer kardialen Vorerkrankung ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme (Novartis Pharma, Modul 4A, Seiten 262, 273). In der Fachinformation, die zum Zeitpunkt der Erstellung der frühen Nutzenbewertung vorlag, wird bereits darüber informiert, dass Fingolimod nach der ersten Dosis eine vorübergehende Bradykardie verursachen und möglicherweise einen AV-Block auslösen kann (10).</p> <p>Laut Meldung vom 20.01.2012 liegen der EMA Berichte über unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Fingolimod vor, darunter der Fall einer Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod aus bislang unbekannter Ursache verstarb (11;12).</p>	
--	--	---	--

	<p>Laut IQWiG (siehe S. 4) gibt es derzeit nur einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β“ bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Dieser Anhaltspunkt resultiert aus dem „Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome“ bei „der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten (insbesondere Schübe und schwerwiegende UAW)“</p> <p>Angesichts dieser Datenlage sollte aus Sicht der AkdÄ überdacht werden, ob der aktuelle Zeitpunkt für eine definitive Bewertung des vergleichenden Schadens geeignet ist. Es wäre möglich, dass nach abschließender Bewertung der jetzt vorliegenden Fälle eine vergleichende Schadensbewertung zu einem anderen Ergebnis kommt.</p> <p>Für die Beurteilung des Schadens zieht das IQWiG – analog zum Vorgehen bei der Beurteilung des Nutzens – nur die Ergebnisse aus einer Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie heran, die möglichst nahe an den Zulassungskriterien für die rasch fortschreitende schwere RRMS liegt. Es überrascht nicht, dass sich bei einer Population von $n = 57$ (siehe Seiten 21–23), die über die Dauer eines Jahres beobachtet wurde, hinsichtlich spezifischer UAW keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (Ausnahme sind die grippeähnlichen Symptome).</p> <p>Es entspricht nicht dem üblichen Vorgehen zur Beurteilung von Sicherheitsaspekten, ausschließlich</p>	
--	---	--

		<p>Teilpopulationen und nicht zumindest auch die Sicherheitspopulation der Zulassungsstudie zugrundelegen; wenn auch in diesem Fall die Bewertung des Sicherheitsprofils in der Teilpopulation nicht zu wesentlich anderen Ergebnissen geführt hätte als die Bewertung des Sicherheitsprofils in der Population der Patienten, die 0,5 mg Fingolimod in der TRANSFORMS-Studie erhielten.</p> <p>Die AkdÄ betont an dieser Stelle die Notwendigkeit eines MS-Pharmakovigilanz-Registers für die Erhebung von Daten zur Langzeitsicherheit.</p>	
<p>IQWiG Nutzenbewertung – Fingolimod, Seite 24</p>		<p><u>Bewertung des Zusatznutzens unterschiedlicher Applikationsweisen</u></p> <p>Wie das IQWiG richtig ausführt, ist eine mittels Double-Dummy-Technik verblindete Studie nicht geeignet, mögliche Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität abzubilden, die sich für Patienten aus einer oralen versus einer parenteralen Applikationsform (IFN-β intramuskulär) ergeben. Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle standen laut IQWiG keine verwertbaren Daten zur Verfügung (Seite 24).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollte die Applikationsweise in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es wäre wünschenswert, wenn für eine Beurteilung (z. B. hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Therapieadhärenz oder die Häufigkeit applikationsbedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen) ausreichende Daten zur Verfügung gestellt bzw. eine Aussage getroffen worden wäre, welche Daten notwendig wären (zu den Daten des pU vgl. Dossier</p>	

		4A, S. 155, Dossier Modul 3A, S. 33).	
--	--	---------------------------------------	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur

1. EMA, CHMP: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp056198en.pdf>. Doc. Ref. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Stand: 16. November 2006, in Kraft getreten: 01. Juni 2007.
2. Rieckmann P: Clinical trials in multiple sclerosis: current and future requirements - potential pitfalls. *J Neurol* 2008; 255 Suppl 6: 66-68.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien der DGN: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose - Clinical Pathway: <http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/cems.pdf>. Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 27. Januar 2012.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien der DGN: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf. Stand. 2008.
5. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L et al.: Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 64-71.
6. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P et al.: Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 71: 766-773.
7. Pelletier D, Hafler DA: Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-347.
8. EMA: Gilenya® (fingolimod): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf. Doc.Ref.: EMA/108602/2011. Stand: 17. Februar 2011.
9. Waller PC, Tilson HH: Managing drug safety issues with marketed products. In: Talbot J, Waller P (Hrsg.): *Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions*. 5th Edition, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd., 2004; 345-374.
10. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Gilenya®". Stand: März 2011.

11. EMA: Press release: European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod). Doctors advised to intensify cardiovascular monitoring after first dose: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/01/WC500120703.pdf. EMA/CHMP/48716/2012. Stand: 20. Januar 2012.

12. Novartis Pharma GmbH: Rote-Hand-Brief für Gilenya® (Fingolimod) - Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120125.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 25. Januar 2012.