

IQWiG-Berichte – Nr. 368

**Fingolimod (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-48
Version: 1.0
Stand: 26.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.11.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-48

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Arnfin Bergmann, Neurologische Praxis, Neuburg/Donau

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 Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Lars Beckmann
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Miriam Luhn
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Fingolimod, Multiple Sklerose – Schubförmige Remittierende, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterung zum Umfang der vorliegenden Bewertung	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	10
2.4.3 Ergebnisse	11
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	11
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	11
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	14
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	17
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	17
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	18
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2 Studienpool	19

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	19
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	20
2.7.2.4.3	Ergebnisse	20
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	22
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	22
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	22
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	23
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	23
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	23
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten.....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28

3.2.6	Versorgungsanteile	28
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	28
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	29
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	29
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	30
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	34
Anhang A	– Tabellen zur Studie TRANSFORMS.....	37
A.1	– Studien- und Patientencharakteristika	38
A.2	– Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
Anhang B	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod.....	4
Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	8
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a	12
Tabelle 7: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 8: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	38
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	39
Tabelle 13: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation, hochaktive RRMS, – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	39
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	40
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	40
Tabelle 16: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	41
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	42
Tabelle 18: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	45
Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	46
Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.....	43
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DMT	Disease modifying Therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IFN- β	Interferon-beta
i. m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
RRMS	Relapsing-remitting multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
PRIMUS	Patient Reported Indices of Multiple Sclerosis
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2015 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterung zum Umfang der vorliegenden Bewertung

Der zu bewertende Wirkstoff Fingolimod war erstmalig im Jahr 2011 Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung (siehe Dossierbewertung A11-23 [1]). In dieser Bewertung wurden aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Patientenpopulationen unterschieden: 1. Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise ein Jahr andauernden Zyklus mit beta-Interferon (IFN- β) angesprochen haben; 2. Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben; 3. Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Nach der im Mai 2014 erfolgten Erweiterung des Anwendungsgebietes hat der pU zum 19.06.2014 ein weiteres Dossier vorgelegt (siehe Dossierbewertung A14-21 [2]). Die

Zulassungserweiterung bezog sich dabei lediglich auf die ersten beiden oben genannten Populationen dahin gehend, dass die Einschränkung auf die Vorbehandlung (Interferon-beta [IFN- β]) aufgehoben wurde. Gegenstand der Bewertung A14-21 waren deshalb Patienten, die trotz (vollständiger bzw. nicht vollständiger) Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere Therapie als Interferon-beta) eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war von der Zulassungserweiterung nicht betroffen und somit nicht Gegenstand der Bewertung A14-21.

Im Oktober 2015 erfolgte eine weitere Änderung des Anwendungsgebietes von Fingolimod. Die Zulassung umfasst nun Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1). Die Patientenpopulation, die keinen vollständigen und angemessenen Zyklus der Vorbehandlung erhalten hat (siehe oben genannte Population 2), ist nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst und damit nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der G-BA hat für diese Population auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, da sich für diese Patienten keine Änderung des Anwendungsgebietes ergeben hat.

1.3 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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. 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).

1.4 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 2.6	<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 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 Absatz 1 AM-NutzenV [3]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]).

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 (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.11.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die im Oktober 2015 erfolgte Änderung des Anwendungsgebiets von Fingolimod.

Die Bewertung bezieht sich auf erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS), die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive Erkrankung aufweisen. Im neuen Anwendungsgebiet sind die vormals definierten Diagnosekriterien für eine hohe Krankheitsaktivität aufgehoben. Zugleich sieht das neue Anwendungsgebiet keine Beschränkung der Dauer der Vortherapie auf mindestens ein Jahr mehr vor. Aufgrund der komplexen Abgrenzbarkeit der Patientenpopulation des neu formulierten Anwendungsgebiets gegenüber der vom bisherigen Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation soll laut G-BA das neue Anwendungsgebiet in Gänze betrachtet werden.

Patienten, die bisher keinen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, sind durch die Änderung des Anwendungsgebiets nicht mehr von diesem erfasst und daher nicht Gegenstand der Bewertung.

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose sind ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung, da diese Patientenpopulation von der Änderung des Anwendungsgebiets nicht betroffen ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose		

Ergebnisse

In die Bewertung wurde die Studie CFTY720D2302 (im Weiteren als TRANSFORMS bezeichnet) eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wertet der pU eine Teilpopulation der Studie TRANSFORMS aus. Diese ist identisch mit der bereits im Dossier vom 02.06.2014 vorgelegten Teilpopulation. Es handelt sich dabei um Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten hatten. Die Teilpopulation wurde bereits in der Dossierbewertung A14-21 bewertet. Auch wenn sich das Anwendungsgebiet bezüglich der Kriterien „Dauer der Vorbehandlung“ und „Definition einer hochaktiven Erkrankung“ gegenüber 2014 geändert hat, ist diese Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie auch für die Bewertung des geänderten Anwendungsgebiets geeignet, da sie eine angemessene Annäherung an die vom Anwendungsgebiet umfasste Population darstellt. Aus dem neu vorgelegten Dossier ergeben sich keine relevanten Abweichungen im Vergleich zur Dossierbewertung A14-21: Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patienten, die zuvor mit IFN- β behandelt worden waren, wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert. Zu dieser Patientenpopulation liegen daher keine Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Da sich weder positive noch negative Effekte zeigten, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β , in diesem Fall Glatirameracetat, angesprochen haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN- β angesprochen haben, lagen keine Daten vor. Daher ist der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Zu Patienten, die vor dem Beginn einer Therapie mit Fingolimod eine andere krankheitsmodifizierende Therapie als Glatirameracetat oder IFN- β erhalten haben, lagen ebenfalls keine Daten vor. Auch hier ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

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 für die im Oktober 2015 erfolgte Änderung des Anwendungsgebiets von Fingolimod.

Die Bewertung bezieht sich auf erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS), die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive Erkrankung aufweisen. Im neuen Anwendungsgebiet sind die vormals definierten Diagnosekriterien für eine hohe Krankheitsaktivität aufgehoben. Zugleich sieht das neue Anwendungsgebiet keine Beschränkung der Dauer der Vortherapie auf mindestens ein Jahr mehr vor. Aufgrund der komplexen Abgrenzbarkeit der Patientenpopulation des neu formulierten Anwendungsgebiets gegenüber der vom bisherigen Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation soll laut G-BA das neue Anwendungsgebiet in Gänze betrachtet werden.

Patienten, die bisher keinen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, sind durch die Änderung des Anwendungsgebiets nicht mehr von diesem erfasst [5] und daher nicht Gegenstand der Bewertung (siehe auch Abschnitt 1.2).

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose sind ebenfalls nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung, da diese Patientenpopulation von der Änderung des Anwendungsgebiets nicht betroffen ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN- β : Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose		

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Population der Fragestellung A teilt der pU nach Art der Vorbehandlung auf in Patienten, die zuvor mit Interferon- β (IFN- β) behandelt worden waren, und Patienten, die zuvor mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β behandelt worden waren. Für die erste Gruppe

leitet der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat ab, für die zweite Gruppe IFN- β 1a oder 1b.

Der pU betrachtet zusätzlich in seiner Fragestellung B Patienten, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Diese Patientenpopulation umfasst das neue Anwendungsgebiet aber nicht, sodass diese Fragestellung nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist (siehe Abschnitt 1.2).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (Stand zum 30.09.2015)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 16.10.2015)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 15.10.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 07.12.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie CFTY720D2302 (im Weiteren als TRANSFORMS bezeichnet) 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)
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
IFN- β : Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Für Patienten, die zuvor mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β behandelt worden waren, wurde die direkt vergleichende Studie TRANSFORMS identifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wertet der pU eine Teilpopulation der Studie TRANSFORMS aus. Diese ist identisch mit der bereits im Dossier vom 02.06.2014 vorgelegten Teilpopulation. Es handelt sich dabei um Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten hatten. Die Teilpopulation wurde bereits in der Dossierbewertung A14-21 [2] bewertet. Auch wenn sich das Anwendungsgebiet bezüglich der Kriterien „Dauer der Vorbehandlung“ und „Definition einer hochaktiven Erkrankung“ gegenüber 2014 geändert hat, ist diese Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie auch für die Bewertung des geänderten Anwendungsgebiets geeignet, da sie eine angemessene Annäherung an die vom Anwendungsgebiet umfasste Population darstellt. Deshalb wird für die Population der Patienten, die zuvor mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β behandelt worden waren, im Folgenden soweit möglich auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen. Abweichungen im Dossier des pU vom 20.11.2015 gegenüber dem Dossier vom 02.06.2014 sind in der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben. Die Tabellen der Nutzenbewertung A14-21 sind zusätzlich im Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Dabei wurden aufgrund der Angaben im Dossier vom 20.11.2015 vereinzelt Anpassungen vorgenommen, die aber sämtlich keine Auswirkungen auf das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung hatten.

Für Patienten, die zuvor mit IFN- β behandelt worden waren, wurde keine direkt vergleichende Studie identifiziert. Es liegen zu dieser Patientenpopulation keine Daten vor. Die folgenden Abschnitte beziehen sich deshalb ausschließlich auf die Population der Patienten, die zuvor mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β behandelt worden waren.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Studiencharakteristika

Tabelle 11 und Tabelle 12 im Anhang A beschreiben die eingeschlossene Studie zur Nutzenbewertung. Eine ausführliche Erläuterung zu diesen Tabellen findet sich in der Dossierbewertung A14-21 [2].

In Tabelle 13 im Anhang A sind die Charakteristika der relevanten Teilpopulation der Studie TRANSFORMS dargestellt, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist in Tabelle 14 im Anhang A dargestellt.

Relevante Patientenpopulation

Für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, die zuvor

eine andere krankheitsmodifizierende Therapie als IFN- β erhalten hatten, liegt im Dossier des pU die Auswertung einer Teilpopulation aus der Studie TRANSFORMS vor. Der pU hat dazu diejenigen Patienten analysiert, die als letzte Therapie vor Studienbeginn Glatirameracetat erhalten hatten.

Darüber hinaus sind aufgrund des geänderten Anwendungsgebiets für die vorliegende Bewertung im Vergleich zu den vorangegangenen Bewertungen von Fingolimod bei der Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation folgende Punkte von besonderer Relevanz:

- Operationalisierung eines vollständigen und angemessenen Zyklus einer Vorbehandlung
- Diagnosekriterien der hochaktiven RRMS

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie TRANSFORMS bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation adäquat ab (beschränkt auf mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Tabellen der Ergebnisse zum Zusatznutzen sind im Anhang A dargestellt (Tabelle 15 bis Tabelle 20).

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung gehen die in der Nutzenbewertung A14-21 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und Nutzenbewertung A14-21 [2]).

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und Nutzenbewertung A14-21 [2]).

Tabelle 15 im Anhang A zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 16 im Anhang A beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist der Nutzenbewertung A14-21 [2] zu entnehmen.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC-z), Fatigue (modified Fatigue Impact Scale, mFIS), die Aktivitäten des täglichen Lebens (Patient Reported Indices of Multiple Sclerosis [PRIMUS] Activities), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS Quality of life [QoL]) liegen keine verwertbaren Daten vor, da der Anteil der in der Analyse nicht

berücksichtigten Patienten von Arm zu Arm um > 15 Prozentpunkte unterschiedlich war. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial aufgrund der Anteile an – differentiell – fehlenden Werten als hoch einschätzt und die Ergebnisse der Fragebögen auswertet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 17 bis Tabelle 20 sowie Abbildung 1 und Abbildung 2 im Anhang A fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fingolimod mit IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β (in diesem Fall Glatirameracetat) zusammenfassend. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergänzend zu den Daten der Nutzenbewertung A14-21 sind in Tabelle 20 die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) der relevanten Patientenpopulation dargestellt.

Eine Beschreibung und Interpretation der Ergebnisse der Einzelpunkte ist Abschnitt 2.4.1.3 der Nutzenbewertung A14-21 zu entnehmen [2].

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die vorliegenden Daten zu Subgruppen und andere Effektmodifikatoren waren nicht sinnvoll interpretierbar (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 und Nutzenbewertung A14-21 [2]).

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Tabelle 17 bis Tabelle 20 sowie Abbildung 1 und Abbildung 2 im Anhang A dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0 %	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Schubbezogene Endpunkte (EDSS-basiert)		
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	n.e. vs. n. e. HR 1,82 [0,67; 4,92] 0,237	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub	47,1 % vs. 32,0 % RR 1,47 [0,69; 3,15] 0,359 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Jährliche Schubrate	0,67 vs. 0,51 Rate Ratio 1,32 [0,56; 3,10] 0,530	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (EDSS-basiert)		
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungs-progression zu Monat 12	n. e. vs. n. e. k. A. ^c >0,999	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12	5,9 % vs. 4,0 % RR 1,47 [0,10; 21,94] 0,807 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (mittels mFIS)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS Activities)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PRIMUS-QoL	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	5,9 % vs. 4,0 % RR 1,47 [0,10; 21,94] 0,780	Geringerer / höherer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	11,8 % vs. 0,0 % RR 7,22 [0,37; 141,67] 0,193	Geringerer / höherer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a
(Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
 b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])
 c: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da „eine Anpassung des Modells nicht möglich“ ist
 EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IFN- β : Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; MSFC: Multiple Sklerose Functional Composite; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PASAT: Paced Auditory Serial Addition-test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus;

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Da sich weder positive noch negative Effekte zeigten, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β , in diesem Fall Glatirameracetat, angesprochen haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN- β angesprochen haben, lagen keine Daten vor. Daher ist der Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Zu Patienten, die vor dem Beginn einer Therapie mit Fingolimod eine andere krankheitsmodifizierende Therapie als Glatirameracetat oder IFN- β erhalten haben, lagen ebenfalls keine Daten vor. Auch hier ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Zusammenfassend ist für die Patienten mit hochaktiver RRMS trotz einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls für Patienten mit hochaktiver RRMS trotz einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (IFN- β bzw. andere als IFN- β) keinen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

TRANSFORMS

Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(5): 446-451.

Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1072-1081.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-415.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023-2032.

DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D et al. First-dose effects of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 629-638.

Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 494-504.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520-529.

Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon beta-1a intramuscular: subgroup analyses of the trial assessing injectable interferon vs. Fingolimod oral in relapsing-remitting multiple sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(3): 355-363.

Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2015; 41: 69-74.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2014 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00340834>.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2014 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834>.

Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: study no CFTY720D2302; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: study CFTY720D2302; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Novartis Pharma Services. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000704-17.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Da für die vorliegende Nutzenbewertung für Patienten, die zuvor mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β behandelt worden waren, keine neuen Daten gegenüber dem Dossier vom 02.06.2014 vorliegen, sei hinsichtlich der Kommentare zum Dossier für diese Population auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen. Abweichungen im Dossier des pU vom 20.11.2015 gegenüber dem Dossier vom 02.06.2014 sind in der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fingolimod ist seit Oktober 2015 als Monotherapie für die Behandlung der hochaktiven RRMS für die folgenden Patientengruppen zugelassen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie,
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender 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 im Oktober 2015 erfolgte Änderung des Anwendungsgebiets bezieht sich allein auf den ersten Spiegelstrich. Die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) bezieht der pU daher nicht in seine Bewertung ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Für diese Population erfolgte eine Nutzenbewertung nach der Erstzulassung von Fingolimod (Auftrag A11-23 [1]) sowie nach dem Ende der Befristung des Beschlusses (Auftrag A15-12 [8]).

Für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie benennt der pU Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Umstellung soll in Abhängigkeit der Vortherapie erfolgen. Damit folgt der pU der Festlegung des G-BA. Der pU unterteilt diese Patientenpopulation in 2 Subpopulationen und benennt gemäß der Vorgabe des G-BA in seiner Fragestellung (Modul 4A, Abschnitt 4.2.1) für Patienten, die zuletzt IFN- β 1a oder 1b erhalten hatten, Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie (Subpopulation A1). Für Patienten, die zuletzt Glatirameracetat erhalten hatten, benennt er IFN- β 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie (Subpopulation A2). Für Patienten, die eine andere krankheitsmodifizierende Therapie als Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b erhalten hatten, konnte nach Angabe des pU zwischen Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b gewählt werden.

Dem Vorgehen des pU wird hinsichtlich der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt.

Der pU betrachtet zusätzlich in seiner Fragestellung B Patienten, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Diese Patientenpopulation umfasst aber nicht das neue Anwendungsgebiet, sodass diese Fragestellung nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist (siehe Abschnitt 1.2). Die Angaben des pU zu seiner Fragestellung B werden im Folgenden nicht weiter kommentiert.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Glatirameracetat bzw. IFN- β 1a oder 1b bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität inklusive unerwünschter Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität) für Patienten mit hochaktiver RRMS zu bewerten.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation des pU umfasst Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben.

Diese Population unterteilt der pU weiter in Patienten, die zuvor IFN- β erhalten hatten (Subpopulation A1) und Patienten, die zuvor eine andere krankheitsmodifizierende Therapie als IFN- β erhalten hatten (Subpopulation A2).

Einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie operationalisiert der pU als eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr. Die Begründung des pU für diesen Trennpunkt ist nachvollziehbar. Zwar mögen im Einzelfall bei einer Beschränkung der Vortherapie auf mindestens ein Jahr Patienten nicht erfasst werden, bei denen schon vor dem Ablauf eines Jahres der Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ein Versagen dieser Therapie festgestellt werden könnte. Für die vorliegende Bewertung hat dies jedoch keine relevante Bedeutung.

Endpunkte

Für einige der vom pU eingeschlossenen Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 sowie der Nutzenbewertung A14-21 [2] zu entnehmen.

Studiendauer

Der pU wählt als Studiendauer eine Dauer von 12 Monaten und länger. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt in ihrer aktuell gültigen Leitlinie für klinische Untersuchungen zur Multiplen Sklerose für den Wirksamkeitsnachweis bei RRMS eine für die Bewertung eines Effekts auf Schubrate und Behinderung ausreichende Studiendauer. Die Studiendauer hänge dabei von der Krankheitsaktivität der betrachteten Patientenpopulation ab und könne bei leichteren Krankheitsverläufen bis zu 3 Jahre betragen [9]. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Beobachtungsdauer von mindestens 1 bis 2 Jahren als sinnvoll erachtet.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Hier sei auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (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.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Fingolimod identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie zur Nutzenbewertung von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie TRANSFORMS, in der Fingolimod mit IFN- β 1a i. m. verglichen wurde. Aus der Gesamtpopulation dieser Studie zieht der pU die Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN- β , in diesem Fall Glatirameracetat) zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod heran.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie sowie dem Einschluss der relevanten Teilpopulation wird gefolgt.

Für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN- β lag keine relevante Studie vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers. Zur Kommentierung sei auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen. Abweichungen dazu ergeben sich hinsichtlich der Diagnosekriterien für die Population sowie die primäre Auswertung im Dossier.

Diagnosekriterien der hochaktiven RRMS

Der pU gibt an, in seiner Bewertung Patienten mit einer hochaktiven RRMS zu betrachten. Die Diagnosekriterien der hochaktiven Erkrankung definiert der pU in Modul 4A, Abschnitt

4.2.1. Aus den Angaben zu den Patientencharakteristika kann man davon ausgehen, dass die in den Analysen berücksichtigten Patienten die Voraussetzungen für eine hochaktive Erkrankung erfüllen und der Zulassung entsprechen.

Auswertung der Patientenpopulation

Im Gegensatz zum Dossier vom 19.06.2014 wertet der pU für die vorliegende Nutzenbewertung allein die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie TRANSFORMS aus. Dieses Vorgehen ist adäquat. Im Dossier vom 19.06.2014 hatte der pU diese Auswertungen lediglich als Sensitivitätsanalysen vorgelegt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Kommentierung sei auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (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 4A (Anhang 4-E).

Zur Kommentierung sei auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Anders als im Dossier zur Bewertung A14-21 ordnet der pU im neu eingereichten Dossier die Instrumente für die Erhebung der Fatigue (mFIS) und die Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Fragebögen PRIMUS QoL, PRIMUS Activities und mFIS sowie der EQ-5D VAS bewertet der pU für die vorliegende Nutzenbewertung als hoch.

Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass der Anteil der in der Auswertung der Fragebögen PRIMUS QoL, PRIMUS Activities und mFIS nicht berücksichtigten Patienten jeweils unter 15 % liegt und bei der EQ-5D VAS unter 20 %. Die Behandlungsarme unterscheiden sich nach Angaben des pU aber jeweils um über 20 Prozentpunkte beim mFIS, je knapp 30 Prozentpunkte beim PRIMUS QoL und PRIMUS Activities und um über 15 Prozentpunkte bei der EQ-5D VAS. Damit sind die Daten zu diesen Fragebögen nicht verwertbar. Der Unterschied der nicht berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsarmen ist zu hoch (> 15 Prozentpunkte).

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Zur Kommentierung sei auf die Nutzenbewertung A14-21 [2] verwiesen. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Berücksichtigte Endpunkte

Morbidität

Anders als im Dossier zur Bewertung A14-21 ordnet der pU im neu eingereichten Dossier die Instrumente für die Erhebung der Fatigue (mFIS) und die Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Nebenwirkungen

Der pU stellt für die relevante Population der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählte UE in seiner Bewertung dar. Diese aus seiner Sicht relevanten UE sind den Angaben des pU zufolge die im Risk-Management-Plan identifizierten Risiken. Die Erhebung der vom pU gewählten Endpunkte inklusive deren Operationalisierung war in der Studie nicht a priori festgelegt, eine weitergehende Begründung für die Wahl der jeweiligen Operationalisierung fehlt. Zudem legt der pU für kombinierte Endpunkte keine Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten vor. Dem Vorgehen des pU bei der Auswahl der spezifischen UE wird nicht gefolgt, zumal für eine ausgewogene Bewertung auch die häufigen UE der Vergleichsintervention betrachtet werden müssen. Für die vorliegende Nutzenbewertung lag eine Übersicht über die in der relevanten Teilpopulation der Studie TRANSFORMS aufgetretenen UE vor. Da die relevante Teilpopulation aber sehr klein im Vergleich zur Gesamtpopulation ist, sind UE auf Basis der einzelnen PT (Preferred Term) nicht interpretierbar. Für beide Wirkstoffe Fingolimod und IFN- β 1a i. m. liegen Vor- und Nachteile vor. So traten beispielsweise unter Fingolimod weniger allgemeine Erkrankungen (grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung, Fieber) auf als unter IFN- β 1a i. m.. Dagegen traten unter IFN- β 1a i. m. weniger Erkrankungen des Nervensystems auf (Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie) als unter Fingolimod.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU gibt an, auf Subgruppenanalysen zum Vorhandensein klinischer Befunde bzw. bildgebender Diagnostik aufgrund der geringen Patientenzahl in der Auswertung zur Subpopulation A2 zu verzichten. Diese Subgruppenanalysen nach vorangegangener Diagnostik waren vom G-BA vorgeschlagen worden, da nicht sichergestellt sei, dass für die Feststellung einer hochaktiven RRMS allein das Vorhandensein einer Gadolinium anreichernden Läsion hinreichend sei.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU sieht die Studie TRANSFORMS aufgrund der aus seiner Sicht hohen Ergebnissicherheit und Aussagekraft als geeignet an, um den Zusatznutzen für die relevante Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN- β) angesprochen haben, valide zu bewerten. Er begründet dies mit der Patientenpopulation, der Intervention, dem Vergleich, der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer der TRANSFORMS.

Der Argumentation des pU wird gefolgt.

2.7.2.8.2 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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN- β angesprochen haben, hat der pU keine Daten vorgelegt. Der pU leitet daher keinen Zusatznutzen für Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat ab.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN- β) angesprochen haben, leitet der pU anhand der Daten der Studie TRANSFORMS ebenfalls keinen Zusatznutzen für Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a i. m. ab.

Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod eingesetzt.

2.7.2.9.2 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.

2.7.2.9.3 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung sowie der Nutzenbewertung A14-21 [2].

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Fingolimod. Hiernach ist Fingolimod für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) und für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS indiziert [5].

In der vorliegenden Bewertung ist nur die erste Patientengruppe zu betrachten, da lediglich diese von der geänderten Formulierung des Anwendungsgebietes betroffen ist. Im neuen Anwendungsgebiet sind die vormalig definierten Diagnosekriterien für eine hohe Krankheitsaktivität aufgehoben. Zugleich sieht das neue Anwendungsgebiet eine Beschränkung auf Patienten mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus einer DMT vor. Da Abgrenzbarkeit der Patientenpopulation des neu formulierten Anwendungsgebietes gegenüber der vom bisherigen Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation komplex ist, soll das neue Anwendungsgebiet in Gänze betrachtet werden. Der pU betrachtet zusätzlich in seiner Fragestellung B Patienten, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben. Diese sind jedoch nicht mehr im Anwendungsgebiet erfasst und damit nicht bewertungsrelevant.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patienten mit RRMS ein Bedarf an Therapien besteht, die eine unkomplizierte Anwendung ermöglichen. Fingolimod könne durch die orale Darreichung zu einer Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation auf Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) erhoben werden. Im Jahr 2012 hatten demnach 223 288 GKV-Patienten eine gesicherte ambulante Diagnose der entsprechenden Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS“ (ICD-10 G35-G37) [10].

In Tabelle 3-8 in Modul 3 A des Dossiers (Seite 39 f.) wird ausgehend von 223 288 GKV-Patienten über mehrere Schritte die Anzahl von RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer DMT angesprochen haben, ermittelt:

- 1) Zunächst wird der Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose (ICD-10 G35) unter den Patienten ermittelt, die der Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS“ zugewiesen wurden. Der pU entnimmt den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Häufigkeit von stationären Hauptdiagnosen für das Jahr 2012, dass dieser Anteil 94,97 % der Patienten entspricht [11].
- 2) Der pU zieht die Daten des Statistischen Bundesamtes weiterhin zur Ermittlung des Anteils der erwachsenen Patienten heran: Der Anteil der Patienten, die als stationäre Hauptdiagnose eine MS-Diagnose haben und zwischen 15 und 19 Jahre alt sind, beträgt 1,7437 % [11]. Aufgrund von Unsicherheit gibt der pU eine Spanne für die GKV-Zielpopulation an (98,2563 % bis 100 % Erwachsene).
- 3) Anschließend ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die an RRMS erkrankt sind. Gemäß den Daten des Deutschen MS-Registers sind es 59 % der Patienten mit Multipler Sklerose (Stand November 2014) [12].
- 4) Zur Ermittlung des Anteils der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zieht der pU 2 Datenquellen heran. Anhand der Daten des deutschen MS-Registers [13] errechnet der pU einen Anteil der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie von 70,46 %. Aus der TYPIC-Studie (2011) leitet der pU einen Anteil von 79,63 % für diesen Fall ab [14]. Die Werte nutzt der pU als Unter- bzw. Obergrenze für die weiteren Berechnungen.
- 5) Die Anzahl der RRMS-Patienten, die trotz der Behandlung mit einer DMT unter einer hohen Krankheitsaktivität leiden, schätzt der pU anhand der TYPIC-Studie [14] auf 24 %. Dieser Anteil bezieht sich auf das ursprüngliche Anwendungsgebiet von Fingolimod, wonach die hochaktive Erkrankung über das Vorliegen mindestens eines Schubs im Vorjahr sowie eines MRT-Befunds operationalisiert war [15].
- 6) Angaben zum Anteil der Patienten mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT entnimmt der pU aus der Zulassungsstudie TRANSFORMS und aus IMS-Health-Daten und errechnet einen Mittelwert. Demnach erhielten 64,96 % der Patienten eine Vorbehandlung von mindestens 1 Jahr Dauer.
- 7) Die Anteile der mit IFN- β (56 %) und einer anderen DMT (44 %) vorbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität werden einer Publikation zum MS-Register entnommen [16].
- 8) Im letzten Schritt vergrößert der pU die Anzahl der Patienten um 2 %, um die durch die geänderte Formulierung des Anwendungsgebietes neu hinzugekommenen Patienten zu berücksichtigen. Dieser Anteil ergibt sich aus der Differenz der in die Zulassungsstudien von Fingolimod eingeschlossenen Studienpatienten, die jeweils nach dem alten [15] und dem neuen Anwendungsgebiet [5] gemäß der jeweiligen Fachinformationen die Kriterien für eine Therapie mit Fingolimod erfüllen [17,18].

Insgesamt weist der pU 13 775 bis 15 844 Patienten für die GKV-Zielpopulation aus, von denen 7714 bis 8872 Patienten eine Vorbehandlung mit IFN- β und 6061 bis 6972 Patienten eine andere DMT erhalten haben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt geht der pU bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Die vom pU verwendete Grundgesamtheit von 223 288 Patienten basiert ausschließlich auf einer gesicherten ambulanten Diagnose ICD-10 G35-G37. Weitere Validierungskriterien (z. B. stationäre Diagnose, 2 Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen) finden keine Anwendung. Die Grundgesamtheit kann also wahrscheinlich kleiner sein. Andererseits liegen aktuellere Daten des Bundesversicherungsamtes vor [19], wonach im Jahr 2013 236 776 GKV-Patienten eine gesicherte ambulante Diagnose der Krankheitsgruppe ICD-10 G35-G37 hatten. Bei 208 878 Patienten davon lag eine ambulant-validierte Diagnose vor (gesicherte Diagnose aus mindestens 2 Quartalen). Zudem liegt ebenfalls eine aktuellere als die vom pU im zweiten Schritt verwendete Publikation [11] des Statistischen Bundesamtes zu stationären Diagnosedaten vor [20].

Der vom pU im letzten Schritt angesetzte Anteil von 2 % der Patienten, die durch die Änderung des Anwendungsgebietes zur Zielpopulation hinzukommen, stellt eine Unterschätzung dar. Gemäß dem ursprünglichen Anwendungsgebiet von Fingolimod musste die hohe Krankheitsaktivität der Patienten sowohl durch einen klinischen Befund („mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr“) als auch durch einen entsprechenden MRT-Befund („mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion“) belegt worden sein [15]. Des Weiteren kamen Patienten mit einer „im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben“ für eine Behandlung mit Fingolimod in Betracht. Durch die Änderung des Anwendungsgebietes vergrößert sich die Zielpopulation um solche Patienten, die lediglich eines der beiden Kriterien der hohen Krankheitsaktivität erfüllen. Die Berechnung des pU zu diesem Anteil basiert auf Patienten der Zulassungsstudien, die für den Studieneinschluss das Kriterium der klinischen Krankheitsaktivität erfüllt haben mussten. Somit vernachlässigt der pU bei seinen Berechnungen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität laut MRT-Befund, für die jedoch kein klinischer Befund vorliegt. Zudem ist von einem höheren Anteil der Patienten mit Krankheitsschüben ohne MRT-Aktivität auszugehen. So erlitten der TYPIC-Studie [14] zufolge fast 34 % der Patienten mit RRMS trotz DMT einen Krankheitsschub im Vorjahr. Dieser Wert liegt deutlich über dem in Schritt 5 angesetzten Anteil von 24 %, der sich unter Berücksichtigung der Patienten mit Krankheitsschub und MRT-Befund ergibt.

Des Weiteren stellt der in Schritt 6 angesetzte Anteil von 64,96 % der Patienten mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT eine mögliche Unterschätzung dar. Dies liegt darin begründet, dass die Bewertung der Vollständigkeit und

Angemessenheit des Therapiezyklus patientenindividuell erfolgt und das Versagens der DMT bei einzelnen Patienten bereits nach einer Therapiedauer von weniger als einem Jahr festgestellt wird [17]. Der pU hat bei seinen Berechnungen aber lediglich Patienten mit einer Vorbehandlung von mindestens einem Jahr berücksichtigt.

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation kann somit als Unterschätzung angesehen werden. Auf Basis der Angaben im Dossier ist die Unterschätzung nicht quantifizierbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der Multiplen Sklerose aus. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A bis Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,21-26].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,21-26].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fingolimod, Glatirameracetat, IFN- β 1a und IFN- β 1b geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2015 wieder. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich für Rebif (IFN- β 1a) für die Packung mit 12 Injektionslösungen in einer Patrone der Pflichttrabatt des pU zum 01.06.2015 von 749,62 €(vom pU verwendet) auf 706,37 €reduziert hat.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,21-26]. Der pU gibt an, dass bei Anwendung von Fingolimod eine medizinische Beurteilung der

Haut vor Therapiebeginn sowie danach jährlich empfohlen werde und setzt hierfür die Hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr an. Diese Vorgabe findet sich jedoch nicht in der Fachinformation von Fingolimod [5].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 22 609,30 € für Fingolimod, mit 17 425,55 € für Glatirameracetat, mit 20 176,60 bis 22 092,19 € für IFN-β 1a sowie mit 16 010,98 bis 18 522,16 € für IFN-β 1b. Diese Angaben sind plausibel. Für Avonex (IFN-β 1a) würden die Arzneimittelkosten pro Patienten und Jahr allerdings geringer ausfallen, wenn anstelle der Packungen mit 12 Fertigspritzen Packungen mit 4 Fertigpens angesetzt würden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Fingolimod angesichts der verfügbaren MS-Therapeutika von einem Versorgungsanteil von 75 % aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als Unterschätzung anzusehen. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der durch die Änderung des Anwendungsgebietes hinzugekommenen Patienten größer ist als vom pU angenommen.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Fingolimod, Glatirameracetat, IFN-β 1a und IFN-β 1b sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fingolimod war bereits zur Behandlung von RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden (siehe Aufträge A11-23 [1], A14-21 [2] und A15-12 [8]). Das im Oktober 2015 geänderte Anwendungsgebiet sieht nun Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten vor:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender 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 unter dem ersten Spiegelstrich genannte Patientenpopulation. Die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Diese Patientenpopulation ist von der Änderung des Anwendungsgebiets nicht betroffen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	13 775–15 844	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als Unterschätzung anzusehen. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der durch die Änderung des Anwendungsgebietes hinzugekommenen Patienten größer ist als vom pU angenommen.

a: Angaben des pU
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	22 609,30 (22 575,92 ^b ; 33,38 ^c)	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Glatirameracetat		17 425,55 ^b	
IFN-β 1a		20 176,60 (20 159,60 ^b ; 17,00 ^c) bis 22 092,19 (22 084,79 ^b ; 7,40 ^c)	
IFN-β 1b		16 010,98 (15 972,72 ^b ; 38,26 ^c) bis 18 522,16 (18 483,90 ^b ; 38,26 ^c)	

a: Angaben des pU
 b: Arzneimittelkosten
 c: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

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 weitere Anpassung präsentiert.

„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.

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 0,4 % 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 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.

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (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.

Verabreichung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

Die Kombination mit potenten CYP450-Induktoren sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit echtem Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Basalzellkarzinom

Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird empfohlen.

Beendigung der Behandlung:

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

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-21 [online]. 26.09.2014 [Zugriff: 14.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 245). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
5. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-12 [online]. 29.06.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 313). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-12_Fingolimod_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 26.03.2015 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
10. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2015: Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens; Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015; Anhang 3 Berechnungsergebnisse Krankheitsliste [online]. 14.03.2014 [Zugriff: 15.09.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.

11. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2012 [online]. 16.12.2013 [Zugriff: 15.09.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301127015.xlsx?__blob=publicationFile.
12. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. [online]. 11.2014 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschuere_2014_registeruebersicht.pdf.
13. Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie: neue Ergebnisse des Deutschen MS-Registers auf derECTRIMS vorgestellt. Aktiv 2009; 224(3): 8-9.
14. Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. Eur J Neurol 2011; 18(8): 1036-1045.
15. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J et al. Update on the German MS Register: immunotherapy and drug discontinuation [online]. [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2009_update_on_the_german_ms_register.pdf.
17. European Medicines Agency. Gilenya: European public assessment report [online]. 24.09.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500199025.pdf.
18. Novartis. Berechnung der Differenz der Patientenzahlen gemäß altem und neuem Anwendungsgebiet [unveröffentlicht]. 2015.
19. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2016: Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens; Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2016; Anlage 3 Berechnungsergebnisse Krankheitsliste [online]. 15.04.2015 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
20. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten: 2013 [online]. 10.02.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301137015.xlsx?__blob=publicationFile.
21. Bayer. Betaferon 250 Mikrogramm/ml: Fachinformation [online]. 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.

22. Biogen Idec. Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Biogen Idec. Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Merck. Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 09.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Novartis Pharma. Extavia: Fachinformation [online]. 09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Teva. Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 02.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Tabellen zur Studie TRANSFORMS

A.1 – Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TRANSFORMS	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv kontrolliert double-dummy	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr, oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (N = 426) ^b Fingolimod 0,5 mg (N = 431) IFN-β 1a 30 µg i. m. (N = 435) Davon relevante Teilpopulation ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = 17) IFN-β 1a 30 µg i. m. (n = 25)	Screening: 45 Tage Baseline-Phase: 7 Tage Behandlungsdauer: 12 Monate	weltweit in 18 Ländern: Argentinien (7 Zentren), Australien (7), Österreich (6), Belgien (4), Brasilien (6), Kanada (9), Schweiz (2), Ägypten (5), Frankreich (6), Deutschland (28), Griechenland (6), Ungarn (6), Italien (22), Korea (4), Spanien (8), Portugal (5), Großbritannien (4), USA (37) 05/2006 – 11/2008	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<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.</p> <p>b: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant, da die eingesetzte Dosierung nicht zulassungskonform ist, und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Relevante Teilpopulation: erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS, die trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-β) eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; vs.: versus</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg orale Gabe 1-mal täglich + Placebo i. m. 1-mal wöchentlich	IFN-β 1a 30 µg i. m., 1-mal wöchentlich + Placebo orale Gabe 1-mal täglich	Kortikosteroide zur Behandlung eines Schubs; Nicht erlaubt waren: immunosuppressive Medikamente, Immunglobuline, monoklonale Antikörper, Interferon-β (außer Interferon-β 1a), Glatirameracetat, ACTH
ACTH: adrenokortikotropes Hormon; IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 13: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation, hochaktive RRMS, – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	Fingolimod N = 17	IFN-β 1a N = 25
TRANSFORMS		
Alter [Jahre]: MW (SD)	38 (8)	36 (10)
Geschlecht [w / m]: %	59 / 41	64 / 36
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	7,2 (4,2)	8,5 (8,0)
Baseline EDSS: MW (SD)	2,9 (1,4)	2,3 (2,5)
Anzahl Schübe im letzten Jahr: MW (SD)	1,7 (0,8)	1,8 (1,2)
Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren: MW (SD)	2,6 (1,4)	2,8 (2,5)
Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen: (n/N (%))	12 (70,6)	15 (62,5) ^a
Patienten ohne Vorbehandlung: n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieabbrecher: n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b
a: Die Prozentzahlen beziehen sich laut Berechnung des pU nur auf 24 Patienten, weitere Angaben hierzu werden vom pU nicht gemacht.		
b: Für die relevante Patientenpopulation (Fragestellung 1) liegen keine Angaben vor.		
EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben, MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis N: Anzahl der randomisierten (bzw. eingeschlossenen) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
TRANSFORMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

A.2 – Ergebnisse zum Zusatznutzen

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	schubbezogene Endpunkte	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	SUE	Abbruch wegen UE
TRANSFORMS	j	j	j	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	j	j

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2)

EQ-5D: Euroqol-5D; IFN-β: Interferon-beta; j: ja; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n: nein; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual analog scale; vs.: versus

Tabelle 16: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	schubbezogene Endpunkte	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z) ^b	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	SUE	Abbruch wegen UE
TRANSFORMS	N	N	N	N	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	N	N

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war von Arm zu Arm um >15 Prozentpunkte unterschiedlich.
 b: Für die Subskalen erfolgte keine Bestimmung des Verzerrungspotenzials, da für die Gesamtskala aufgrund des hohen Anteils an in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten keine verwertbaren Daten vorlagen.
 EQ-5D: Euroqol-5D; H: hoch; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; N: niedrig; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

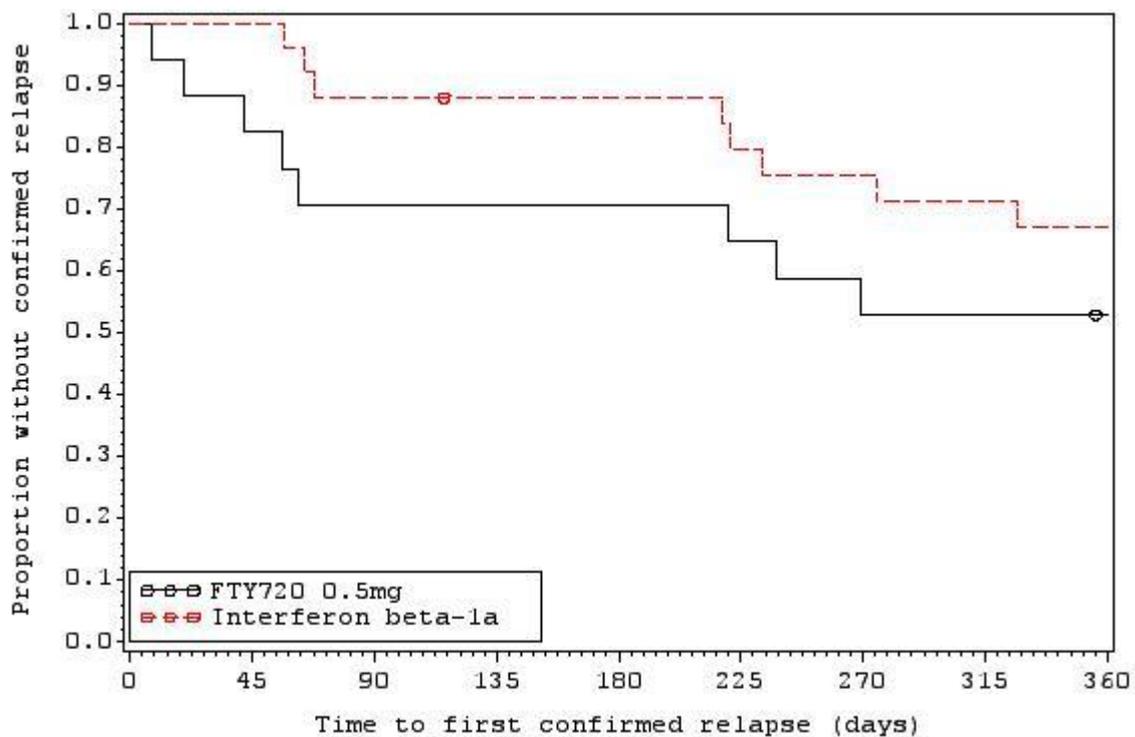
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS					
Mortalität					
Todesfälle	17	0 ^a	25	0 ^a	k. A. ^a
Morbidität					
Krankheitsschübe (EDSS-basiert)					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	17	n. e.	25	n. e.	1,82 [0,67; 4,92] 0,237
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Patienten mit bestätigtem Schub	17	8 (47,1) ^b	25	8 (32,0) ^b	1,47 [0,69; 3,15] 0,359 ^c
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Jährliche Schubrate	17	0,67 [0,36; 1,25]	25	0,51 [0,28; 0,91]	1,32 [0,56; 3,10] 0,530
	Anzahl Schübe (%)		Anzahl Schübe (%)		
Anzahl Schübe nach Schweregrad	leicht: 6 (54,5) mittelschwer: 4 (36,4) schwer: 1 (9,1)		leicht: 6 (46,2) mittelschwer: 6 (46,2) schwer: 1 (7,7)		
Behinderungsprogression					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogres- sion zu Monat 12	17	n. e.	25	n. e.	k. A. ^d >0,999
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogres- sion zu Monat 12	17	1 (5,9) ^b	25	1 (4,0) ^b	1,47 [0,10; 21,94] 0,807 ^c

(Fortsetzung)

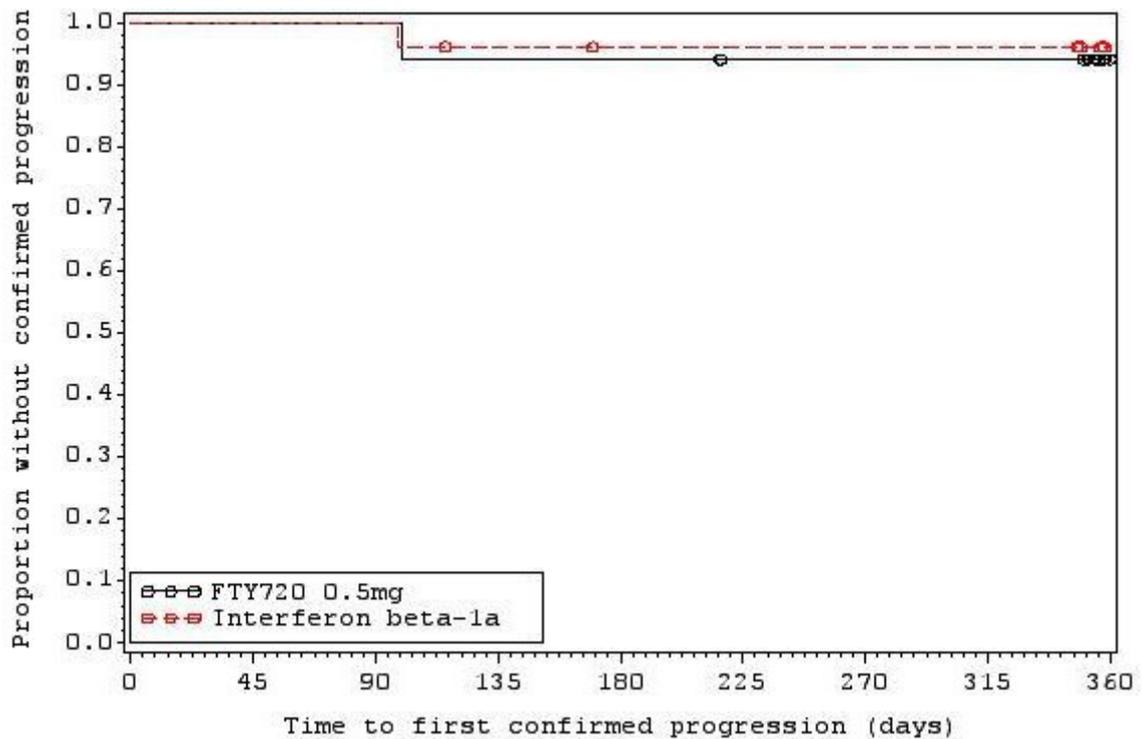
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fortsetzung)

a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.
 b: Die Werte für die relevante Patientenpopulation wurden aus den Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven entnommen.
 c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]))
 d: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da eine „Anpassung des Modells nicht möglich“ ist.
 EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler; vs.: versus



Patients at risk		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Fingolimod 0,5 mg		17	14	12	12	12	11	9	9	8
IFN-β 1a		25	25	22	21	21	19	18	17	16

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub



Patients at risk		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Fingolimod 0,5 mg		17	17	17	16	16	15	15	15	8
IFN- β 1a		25	25	25	23	22	22	22	22	16

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression

Tabelle 18: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a			Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS							
Morbidität							
<i>Schweregrad der Behinderung MSFC</i>							
MSFC-z Score							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
MSFC-Subskala: T25-FW							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
MSFC-Subskala: 9-HPT							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
MSFC-Subskala: PASAT							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
<i>Fatigue</i>							
mFIS ^d							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
<i>Aktivitäten des täglichen Lebens</i>							
PRIMUS ^d Activities							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
<i>Gesundheitszustand</i>							
EQ-5D-VAS							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PRIMUS-QoL ^d							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht für die Bewertung berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der Nutzenbewertung A14-21 [2]).</p> <p>c: Aufgrund des Unterschieds der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen in der Gesamtskala des MSFC, werden die Daten der Subskalen nicht für die Bewertung berücksichtigt.</p> <p>d: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten)</p> <p>EQ-5D: Euroqol-5D; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MSFC: Multiple Sklerose Functional Composite; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl gültiger Beobachtungen; PASAT: Paced Auditory Serial Addition-test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 19: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS					
Nebenwirkungen					
UE	17	15 (88,2)	25	23 (92,0)	
SUE	17	1 (5,9)	25	1 (4,0)	1,47 [0,10; 21,94] 0,780
Abbruch wegen UE	17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	7,22 [0,37; 141,67] 0,193
IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 17	IFN- β 1a N = 25
TRANSFORMS		
Gesamtrate UE	15 (88,2)	23 (92,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (64,7)	9 (36,0)
Nasopharyngitis	5 (29,4)	4 (16,0)
Rhinitis	3 (17,6)	2 (8,0)
Harnwegsinfektion	2 (11,8)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (58,8)	6 (24,0)
Kopfschmerzen	4 (23,5)	4 (16,0)
Schwindelgefühl	2 (11,8)	0 (0,0)
Parästhesie	2 (11,8)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (35,3)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (11,8)	0 (0,0)
Leberenzym erhöht	2 (11,8)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (35,3)	8 (32,0)
Rückenschmerzen	5 (29,4)	1 (4,0)
Myalgie	1 (5,9)	4 (16,0)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (12,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (29,4)	5 (20,0)
Depression	3 (17,6)	3 (12,0)
Schlafstörung	2 (11,8)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (23,5)	4 (16,0)
Alopezie	2 (11,8)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	3 (17,6)	2 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (17,6)	7 (28,0)
Übelkeit	1 (5,9)	3 (12,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (17,6)	1 (4,0)
gutartige Neubildung der Haut	2 (11,8)	1 (4,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (17,6)	1 (4,0)
Pollakisurie	2 (11,8)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (11,8)	19 (76,0)
grippeähnliche Erkrankung	1 (5,9)	9 (36,0)
Ermüdung	0 (0,0)	3 (12,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (11,8)	2 (8,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (11,8)	1 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (11,8)	3 (12,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 11.1

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 der Beraterin / 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 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.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bergmann, Arnfin	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen 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.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schönemeier, Susanne; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?