



# Beschluss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)

Vom 19. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BAnz AT 17.06.2016 B6), wie folgt zu ändern:

### I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

#### 1. Die Angaben zu Fingolimod in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2015 (BAnz AT 28.10.2015 B2) werden für die Patientenpopulationen

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Interferon- $\beta$ ) angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie  $\geq 1$  Jahr

und

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit Interferon- $\beta$ ) erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit Interferon- $\beta$   $< 1$  Jahr)

aufgehoben.

#### 2. Die Angaben zu Fingolimod in der Fassung des Beschlusses vom 18. Dezember 2014 (BAnz AT 28.01.2015 B2) werden für die Patientenpopulationen

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus, mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (hier: andere als INF- $\beta$ )  $\geq 1$  Jahr)

und

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (hier: andere als INF- $\beta$ ) < 1 Jahr)

aufgehoben.

3. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod in dem Anwendungsgebiet

- c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei 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

gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2015 (BAnz AT 28.10.2015 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)**

Beschluss vom: 19. Mai 2016

In Kraft getreten am: 19. Mai 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

**Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- 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 der Fachinformation).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei 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.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 28. Oktober 2015, d.h. auf erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.*

---

<sup>1</sup> laut Zulassung vom 28.10.2015

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben,

- a) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN- $\beta$ ) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN- $\beta$  1a:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse zu Patientenpopulation a)

(Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Vortherapie von mind. 12 Monaten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt)<sup>2</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg, oral		IFN-β 1a, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI];
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Todesfälle	17	0 <sup>a</sup>	25	0	k.A. <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</b>					
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
	17	n. e.	25	n. e.	1,82 [0,67; 4,92] p-Wert: 0,237
Patienten mit bestätigtem Schub	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]
	17	8 (47,1) <sup>b</sup>	25	8 (32,0) <sup>b</sup>	1,47 [0,69; 3,15] p-Wert: 0,359 <sup>c</sup>
Jährliche Schubrate	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]
	17	0,67 [0,36;1,25]	25	0,51 [0,28;0,91]	1,32 [0,56; 3,10] p-Wert: 0,530
Anzahl Schübe nach Schweregrad	<b>Anzahl Schübe (%)</b>		<b>Anzahl Schübe (%)</b>		
	leicht: 6 (54,5)		leicht: 6 (46,2)		
	mittelschwer: 4 (36,4)		mittelschwer: 6 (46,2)		
	schwer: 1 (9,1)		schwer: 1 (7,7)		
<b>Behinderungsprogression</b>					
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI];
	17	n. e.	25	n. e.	k. A. <sup>d</sup> p-Wert: >0,999
Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];
	17	1 (5,9) <sup>b</sup>	25	1 (4,0) <sup>b</sup>	1,47 [0,10; 21,94] p-Wert: 0,807 <sup>c</sup>
<b>Schweregrad der Behinderung MSFC</b>					
MSFC-z Score			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>		
MSFC-Subskala: T25-FW			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		
MSFC-Subskala: 9_HPT			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		
MSFC-Subskala: PASAT			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		

<sup>2</sup> TRANSFORMS-Studie (CFTY750D2302); Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-48).

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg, oral		IFN-β 1a, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];	
<b>Fatigue</b> (mFIS <sup>d</sup> )			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b> (PRIMUS Activities <sup>d</sup> )			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>			
<b>Gesundheitszustand</b> (EQ-5D-VAS)			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
PRIMUS-QoL <sup>d</sup>			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>Ergebnisse UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β</b>		<b>Fingolimod, 0,5 mg oral</b>		<b>IFN-β, 30 µg i. m.</b>		<b>Fingolimod vs. IFN-β 1a</b> RR [95 %-KI] <sup>k</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	
UE		17	15 (88,2)	25	23 (92,0)	k. A.
SUE		17	1 (5,9)	25	1 (4,0)	1,47 [0,10; 21,94]; 0,78
Abbruch wegen UE		17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	7,22 [0,37; 141,67]; 0,193
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		17	11 (64,7)	25	9 (36,0)	k. A.; 0,071
Nasopharyngitis		17	5 (29,4)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,334
Rhinitis		17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,454
Harnwegsinfektion		17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	k. A.; 0,094
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		17	10 (58,8)	25	6 (24,0)	2,45 [1,10; 5,47]; 0,024
Kopfschmerz		17	4 (23,5)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,602
Schwindelgefühl		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Parästhesie		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>(Labor-) Untersuchungen</b>		17	6 (35,3)	25	0 (0)	18,78 [1,13; 312,8] <sup>j</sup> ; 0,001
Alaninaminotransferase erhöht		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Leberenzym erhöht		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		17	6 (35,3)	25	8 (32,0)	k. A. 0,909
Rückenschmerzen		17	5 (29,4)	25	1 (4,0)	7,35 [0,94; 57,50] <sup>m</sup> ; 0,023
Myalgie		17	1 (5,9)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,334
Arthralgie		17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,155
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		17	5 (29,4)	25	5 (20,0)	k. A.
Depression		17	3 (17,6)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,617
Schlafstörung		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		17	4 (23,5)	25	4 (16)	k. A.; 0,602
Alopezie		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Augenerkrankungen		17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,454
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		17	3 (17,6)	25	7 (28,0)	k. A.; 0,566
Übelkeit		17	1 (5,9)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,567
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A. 0,180
Gutartige Neubildungen der Haut		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,422
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A.; 0,180
Pollakisurie		17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		17	2 (11,8)	25	19 (76,0)	0,15 [0,04; 0,58] < 0,001

Ergebnisse UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β	Fingolimod, 0,5 mg oral		IFN-β, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI] <sup>k</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
grippeähnliche Erkrankungen	17	1 (5,9)	25	9 (36,0)	0,16 [0,02; 1,17] <sup>m</sup> ; 0,026
Ermüdung	17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,155
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17	2 (11,8)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,708
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17	2 (11,8)	25	1 (4,0)	k. A.; 0,422
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17	2 (11,8)	25	3 (12,0)	k. A.; > 0,999

- <sup>a</sup>: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.
- <sup>b</sup>: Die Werte für die relevante Patientenpopulation wurden aus den Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven entnommen.
- <sup>c</sup>: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach: 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).
- <sup>d</sup>: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da eine „Anpassung des Modells nicht möglich“ ist.
- <sup>e</sup>: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- <sup>f</sup>: 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, Dossierbewertung des IQWiG (A14-21), Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) ).
- <sup>g</sup>: 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.
- <sup>h</sup>: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten).
- <sup>i</sup>: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen unklar ist, werden die Daten nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3, Dossierbewertung des IQWiG (A14-21), Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)).
- <sup>k</sup>: RR und KI werden nur dargestellt, sofern der Effekt gemäß unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach: 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) statistisch signifikant ist.
- <sup>l</sup>: RR und KI wurden durch den pU unter Verwendung eines Korrekturterms von 0,5 bestimmt, der zu jeder Zelhäufigkeit addiert wurde.
- <sup>m</sup>: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
- verwendete Abkürzungen:  
 EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; i. m.: intramuskulär; 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

Studienergebnisse zu Patientenpopulation a)

(Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Fortführung der Vortherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt)<sup>3</sup>

Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a i. m.			Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
<b>Mortalität</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>RR [95 %-KI]</b>
Todesfälle	54	0 (0)		56	0 (0)		k.A. <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>							
<i>Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</i>							
Jährliche Schuberate <sup>b</sup>	<b>N</b>	<b>Jährliche Schuberate [95 %-KI]</b>		<b>N</b>	<b>Jährliche Schuberate [95 %-KI]</b>		<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	0,24 [0,13; 0,45]		56	0,60 [0,39; 0,93]		0,40 [0,19; 0,85]; 0,017
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	n. e. / 11 (20,4) <sup>c</sup>		56	n. e. / 19 (33,9) <sup>c</sup>		0,53 [0,25; 1,11]; 0,093
Anteil schubfreier Patienten	<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	43 (79,6)		56	37 (66,1)		
Anzahl Schübe nach Schweregrad		<b>Anzahl Schübe (%)</b>			<b>Anzahl Schübe (%)</b>		<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
		leicht: 5 (38,5)			leicht: 4 (12,5)		
		mittelschwer: 4 (30,8)			mittelschwer: 18 (56,3)		
		schwer: 4 (30,8)			schwer: 10 (31,3)		
<i>Behinderungsprogression (EDSS basiert)</i>							
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	n. e. / 3 (5,6) <sup>c</sup>		56	n. e. / 4 (7,1) <sup>c</sup>		0,75 [0,17; 3,35]; 0,707
Schweregrad der Behinderung MSFC	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert</b>
	50	-0,05 (0,08)	0,03 (0,04)	46	-0,00 (0,07)	-0,09 (0,05)	0,11 [-0,01; 0,24]; 0,080
Subskala: T25-FW <sup>f</sup>	50	6,20 (0,40)	0,50 (0,60)	46	6,20 (0,43)	0,10 (0,62)	0,40 [-1,32; 2,11]; 0,648

<sup>3</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung vom 29.06.2015 (A15-12)

Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a i. m.			Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
Subskala: 9-HPT <sup>f</sup>	50	22,43 (0,78)	-0,07 (0,39)	46	22,23 (0,80)	0,75 (0,41)	-0,82 [-1,94; 0,30]; 0,151
Subskala: PASAT-3 <sup>e</sup>	50	47,50 (1,51)	1,84 (0,76)	46	49,52 (1,41)	-0,65 (0,79)	2,49 [0,30; 4,68]; 0,026
							Hedges' g 0,45 [0,05; 0,86] <sup>g</sup>
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D-VAS	50	77,44 (2,29)	0,92 (1,93)	44	79,27 (1,85)	-0,39 (2,06)	1,31 [-4,29; 6,92]; 0,642
<b>Fatigue (mFIS<sup>h</sup>)</b>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens PRIMUS<sup>h</sup></b>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
PRIMUS-QoL <sup>h</sup>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Nebenwirkungen</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>		<b>RR [95 %-KI]; p-Wert<sup>j</sup></b>
UE	54	50 (92,6)		56	49 (87,5)		
SUE	54	6 (11,1)		56	2 (3,6)		3,11 [0,66; 14,75]; 0,144
Abbruch wegen UE	54	2 (3,7)		56	3 (5,4)		0,69 [0,12; 3,98]; 0,767
Infektion	54	30 (55,6)		56	32 (57,1)		0,97 [0,70; 1,35]; 0,905
grippe-ähnliche Erkrank.	54	0 (0)		56	16 (28,6)		0,03 [0,00; 0,51]; < 0,001
Obstipation	54	4 (7,4)		56	0 (0,0)		9,33 [0,51; 169,2]; 0,045 <sup>k</sup>
<p>a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.</p> <p>b: Vermutlich Ergebnisse eines generalisierten linearen Modells mit negativ binomialverteilter Zielvariable (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.3 der IQWiG -Nutzenbewertung).</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e: Positive Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an. f: Negative Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>g: Berechnung des IQWiG h: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien [laut Studienprotokoll; laut pU in Modul 4: Österreich], Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK und USA)</p> <p>i: Es ist unklar, bei wie vielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es wurden möglicherweise mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>j: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al. Computat Stat Data Anal 1994).</p> <p>k: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>verwendete Abkürzungen:  EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol-5D; HR: Hazard Ratio; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben.; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							



## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben:

ca. 14 000 - 16 000 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR -  
Product Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)

Über die in der Fachinformation von Fingolimod enthaltenen Informationen hinaus wird auf die in den folgenden Rote-Hand-Briefe adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen:

- Rote-Hand-Briefe vom 27. Januar 2012, 30. April 2012 und 8. Januar 2013 mit Empfehlungen zur kardiovaskulären Überwachung
- Rote-Hand-Brief vom 18. November 2013 mit Informationen über das Auftreten von zwei Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge
- Rote-Hand-Brief vom 4. Mai 2015 mit Informationen über das Auftreten einer PML bei einem Patienten, der zuvor kein Natalizumab (Tysabri®) oder andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatte
- Rote-Hand-Brief vom 20. Januar 2016 mit Informationen zu Risiken - insbesondere opportunistische Infektionen - im Zusammenhang mit den Auswirkungen auf das Immunsystem.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel regelmäßig bewerten und, falls erforderlich, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist, insbesondere auch vor dem Hintergrund der kontinuierlich zunehmenden Erkenntnisse zum Risikoprofil von Fingolimod, der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen; Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>4</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fingolimod	22 575,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a)	
Glatirameracetat	17 425,55 €
Interferon Beta-1a <sup>5</sup>	20 104,37 €
Interferon Beta-1b <sup>6</sup>	15 972,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b)	
Alemtuzumab	1. Jahr: 50 232, 90 € 2. Jahr: 30 139, 74 €
Natalizumab	26 413,40 €

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Mai 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>4</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

<sup>5</sup> Bezogen auf Avonex<sup>®</sup>

<sup>6</sup> Bezogen auf Extavia<sup>®</sup>