

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: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 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 15. August 2019 (BAnz AT 16.09.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Fingolimod

Beschluss vom: 20. Juni 2019

In Kraft getreten am: 20. Juni 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und **Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren** 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).
oder
- 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.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 22. November 2018, d.h. auf Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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 trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist:

Studie PARADIGMS²: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-mortalität	9	0 (0)	11	0 (0)	n. b.

Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
Jährliche Rate bestätigter Schübe	9	4 / k. A.	k. A.	11	19 / k. A.	k. A.	Rate Ratio 0,33 [0,08; 1,35] 0,123 ^b

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-87) und dem Addendum (A19-42), sofern nicht anders indiziert.

² Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (nicht Interferon beta-1a) und für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist.

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^c)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (% ^c)	
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	9	k. A. 2 (22)	11	k. A. 7 (64)	HR = 0,18 [0,03; 0,95] 0,043 ^b
Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^e
Bestätigte Progression	9	2 (22)	11	1 (9)	RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483
Bestätigte Verbesserung	9	2 (22)	11	2 (18)	RR = 1,23 [0,24; 6,22] 0,802

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW (SE) ^g	N ⁱ	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW (SE) ^g	
PedsQL, Gesamtscore ^h (patientenberichtet)	9	k. A. k. A.	10	k. A. k. A.	MD [2,50; 26,73] 0,018 ^b

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)	11	11 (100)	–
SUEs	9	2 (22)	11	1 (9)	RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)	11	1 (9)	RR = 0,44 [0,02; 9,11] 0,557 ^{i, j}
Spezifische UE					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9	7 (78)	11	7 (64)	RR = 1,24 [0,70; 2,21] 0,459
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	9	0 (0)	11	3 (43)	RR = 0,19 [0,01; 3,03] 0,129 ^{i, j}
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	1 (9)	RR = 1,22 [0,09; 16,93] 0,967 ⁱ
Herz-erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	0 (0)	RR = 3,60 [0,16; 79,01] 0,340 ⁱ

- a) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) sowie die Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren; Beobachtungsdauer in Jahren als Offset.
- b) Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode.
- c) Berechnung des IQWiG.
- d) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Cox-Proportional Hazards-Modell mit Behandlung, Vortherapie und Behandlung x Vortherapie.
- e) Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode.
- f) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung a2; ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung.
- h) Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.
- i) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
- j) Effekt der mit Glatirameracetat vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS. Für mit IFN-β 1b vorbehandelte Kinder und Jugendliche sind keine Ereignisse aufgetreten.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

Studie PARADIGMS³: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-mortalität	17	0 (0)	12	0 (0)	n. b.

Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	
Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
Jährliche Rate bestätigter Schübe	17	6 / k. A.	0,11 [0,03; 0,49]	12	14 / k. A.	0,84 [0,28; 2,53]	Rate Ratio = 0,13 [0,02; 0,93] 0,043
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	17	n. e. 3 (17,6 ^a)		12	n. e. 5 (41,7 ^a)		HR = 0,29 [0,06; 1,46] 0,132

³ Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
Bestätigte Progression	17	1 (5,9 ^a)	12	0 (0)	RR = 2,70 [0,10; 49,07] 0,566
Bestätigte Verbesserung	17	9 (52,9 ^a)	12	1 (8,3 ^a)	RR = 6,35 [0,92; 43,74] 0,014

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod ^c			Interferon beta-1a ^c			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
PedsQL, Gesamtscore ^e (patientenberichtet)	17	73,91 (17,05)	7,97 (2,56)	12	78,62 (12,31)	6,28 (3,07)	1,70 [-6,63; 10,02] 0,679

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)	17	14 (82,4)	12	12 (100)	–
SUEs	17	3 (17,7)	12	0 (0)	RR = 5,06 [0,28; 89,71] 0,141
Abbruch wegen UEs	17	0 (0)	12	0 (0)	–
Spezifische UE					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	17	7 (41,2)	12	5 (41,7)	RR = 0,99 [0,41; 2,38] > 0,999
Grippeähnliche Erkrankung	17	1 (5,9)	12	4 (33,3)	RR = 0,18 [0,02; 1,39]

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
(UE, PT)					0,060
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	17	2 (11,8)	12	1 (8,3)	RR = 1,41 [0,14; 13,86] 0,822
Herz-erkrankungen (UE, SOC)	17	1 (5,9)	12	1 (8,3)	RR = 0,71 [0,05; 10,21] 0,913

a) Berechnung des IQWiG.
b) Berechnung des IQWiG, p-Wert mittels unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994; ggf. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden).
c) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
d) ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung.
e) Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.

Verwendete Abkürzungen:
ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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 trotz krankheitsmodifizierender Therapie:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist:

ca. 60 bis 230 Patienten

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist:

ca. 70 bis 250 Patienten

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

ca. 40 bis 230 Patienten

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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 trotz krankheitsmodifizierender Therapie:

ca. 20 bis 130 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: 2. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_de.pdf

Zu Fingolimod liegen mehrere Rote-Hand-Briefe vor, in denen auf schwerwiegende Nebenwirkungen (u.a. kardiale Nebenwirkungen, hämophagozytisches Syndrom mit Todesfolge, Auftreten einer PML, opportunistische Infektionen) und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen wird.

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.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Checkliste für Ärzte (einschließlich Informationen zum Fingolimod-Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften unter Fingolimod-Therapie und zum Fingolimod-Schwangerschaftsregister) sowie eine Erinnerungskarte für alle Patienten, deren Eltern und Betreuer zur Verfügung zu stellen.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren, Kindern mit weniger als 40 kg oder Kindern im Tanner-Stadium < 2 vor. Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	13.120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	13.120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren 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 trotz krankheitsmodifizierender Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken