



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

## **Fingolimod**

Vom 29. März 2012

### **Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Verfahrensablauf .....	7
4.	Beschluss .....	10
5.	Anhang .....	22
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	22
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>30</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
2.2	Nutzenbewertung .....	36
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>38</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	45
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ...	106
5.3	Stellungnahme Dr. Hofmann .....	121
5.4	Stellungnahme Dr. Ossig .....	124
5.5	Stellungnahme Herr Schlegel.....	126
5.6	Stellungnahme Prof. Paul.....	129
5.7	Stellungnahme der Sanofi Aventis GmbH .....	132

5.8	Stellungnahme Prof. Ziemssen .....	149
5.9	Stellungnahme Prof. Aktas .....	153
5.10	Stellungnahme Prof. Kugler.....	157
5.11	Stellungnahme der NeuroTransConcept .....	164
5.12	Stellungnahme der Biogen Idec GmbH .....	182
5.13	Stellungnahme Prof. Arnold.....	190
5.14	Stellungnahme PD Dr. Kornhuber .....	197
5.15	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	204
5.16	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	214
5.17	Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	224
5.18	Stellungnahme der Genzyme GmbH.....	234
5.19	Stellungnahme PD Dr. Haupts .....	245
5.20	Stellungnahme der Abbott GmbH & Co. KG.....	248
5.21	Stellungnahme der Hexal AG .....	253
5.22	Stellungnahme des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V .....	263
5.23	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	266
5.24	Stellungnahme Prof. Gold .....	277
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>281</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	281
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	301

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Am 15. April 2011 wurde das Arzneimittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod erstmalig in Verkehr gebracht und in die Lauersteuer aufgenommen. Für den Wirkstoff Fingolimod wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs.1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum 17.10.2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung am 21.02.12 durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5.Kapitel, § 5 Abs.7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor

(Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Fingolimod nicht abgestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine neue Auswertung seiner im Dossier im Modul 5 bereits dargelegten Daten zur TRANSFORMS-Studie vorgebracht. Er folgte damit der Abgrenzung der Patientenpopulation a) und b) durch das Merkmal „Vorbehandlung mit Beta-Interferonen (INF- $\beta$ ), ausreichend therapiert versus nicht ausreichend therapiert“, das sowohl durch die Zulassung als auch durch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben ist. Für die Patientenpopulation a) und b) legte der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Auswertung zu den Endpunkten jährliche Schubrate und Nebenwirkungen vor. Eine über diese Endpunkte hinausgehende Auswertung zu weiteren relevanten Endpunkten der TRANSFORMS-Studie für die Patientenpopulationen a) und b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die Patientenpopulation c) umfasst nach Zulassung und zweckmäßiger Vergleichstherapie sowohl vortherafierte als auch therapienaive Patienten. In seinem Dossier bezog der pharmazeutische Unternehmer in diese Population ausschließlich therapienaive Patienten ein. Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner erneuten Auswertung zur Patientenpopulation c) lediglich die Ergebnisse für die Endpunkte jährliche Schubrate und Nebenwirkungen dargelegt; die entsprechende Datengrundlage fehlt in der Darstellung. Eine über die Abgrenzung der Patientenpopulationen hinausgehende Auswertung zu weiteren relevanten Endpunkten der TRANSFORMS-Studie durch den pharmazeutischen Unternehmer wurde somit auch für die Patientenpopulationen c) nicht dargelegt.

Zusammengenommen kann auf der Grundlage des Dossiers auch unter Berücksichtigung der im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahrens vorgelegten Datenauswertungen nicht festgestellt werden, dass Fingolimod einen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den Patientenpopulationen a) und b) hat. Die vom pharmazeutischen Unternehmer zeitlich nach Abschluss des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Daten zur Patientenpopulation c) wurden darüber hinaus auch verspätet eingereicht.

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gelangt, den Zusatznutzen von Fingolimod auf der Grundlage des vorgelegten Dossiers wie folgt zu bewerten:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- I. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem INF- $\beta$ . Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF- $\beta$ -Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN- $\beta$  angesprochen haben und im Folgenden als Patientenpopulation a) benannt werden: Glatirameracetat.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) erhalten haben und im Folgenden als Patientenpopulation b) benannt:

INF- $\beta$  (1a oder 1b)

- II. 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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS und im Folgenden als Patientenpopulation c) benannt:

INF- $\beta$  (1a oder 1b)

#### Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) angesprochen haben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat ist nicht belegt.

Da direkt vergleichende Studien zwischen Fingolimod und Glatirameracetat nicht vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer in dem der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Dossier einen indirekten Vergleich vorgenommen. In diesem indirekten Vergleich ist die Vorbehandlung mit Beta-Interferonen nicht abgebildet, die allerdings die grundlegende Voraussetzung sowohl in der Zulassung als auch in der sich darauf beziehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht seine Auswertungen somit nicht auf die relevante Patientenpopulation a), da er überwiegend nicht mit Beta-Interferonen therapierte Patienten einbezieht. Der indirekte Vergleich und die mit ihm ausgewiesenen Ergebnisse sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auch die im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen.

- b) Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) erhalten haben. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie INF- $\beta$  (1a oder 1b) ist nicht belegt

Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene direkte Vergleich zwischen Fingolimod und Beta-Interferon bildet die relevante Patientenpopulation nicht ab, da die ausgewertete Patientenpopulation zum größten Teil Patienten umfasst, die schon ein Jahr oder länger mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) therapiert worden sind. Diese Patienten sind somit ausreichend therapiert und nicht der Patientenpopulation b) zuzurechnen. Der direkte Vergleich und die mit ihm ausgewiesenen Ergebnisse sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auch die im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen

- c) Für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose: Hier liegt im Bereich der Nebenwirkungen der grippeähnlichen Symptome ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Die Dossierauswertungen für diese Patientenpopulation konnten für die Nutzenbewertung verwertet werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Begrenzung der Patientenpopulation auf therapienaive Patienten, führt u.a. sowohl im Fingolimod-Arm (27 Patienten) als auch im INF- $\beta$ -Arm (30 Patienten) zu einer kleineren Patientenanzahl. In dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu Fingolimod wird als Merkmal dieser Patientenpopulation c) neben der Schubanzahl und der im MRT des Gehirns nachgewiesenen Läsionen zusätzlich auch auf eine vorhandene Behinderungsprogression abgestellt. Angaben zu einer im Vorjahr vorliegenden Behinderungsprogression der Patienten wurden zu Studienbeginn in der TRANSFORMS-

Studie jedoch nicht erhoben und im Dossier nicht dargestellt. Für die im Nutzenbewertungsbericht zu Fingolimod als relevant bewerteten Endpunkten konnte nur für die Nebenwirkungen der grippeartigen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Fingolimods gezeigt werden. Die grippeartigen Symptome zählen nicht zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und sind in ihrer Abgrenzung zu anderen Krankheitssymptomen unspezifisch.

Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen zur Datenlage, der geringen Patientenanzahl und der in Bezug auf das Merkmal Behinderungsprogression fehlenden Abgrenzung der Patientenpopulation c) sowie Hinweisen auf ein erhöhtes kardiales Risiko, auch für die Gesamtpopulation der Patienten (siehe Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012, Novartis Pharma GmbH) sind die Ergebnisse mit einer größeren Unsicherheit behaftet. In der der Gesamtschau ergibt sich somit lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeartiger Symptome.

#### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Fingolimod findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Fingolimod bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren als ausreichend angesehen.

In der Zusammenschau erfolgt die Befristung des Beschlusses zur Nutzenbewertung für Fingolimod aufgrund der kleinen Patientenanzahl zu c) und in Hinblick auf das erhöhte Risikoprofils für Patienten mit kardialen Risiken. Seit seiner Markteinführung sind 11 Patienten unter der Therapie mit Fingolimod verstorben. Patienten mit erhöhten kardialen Vorerkrankungen waren in der Zulassungsstudie ausdrücklich ausgeschlossen, sodass sowohl für Risikopatienten als auch für kardial unauffällige Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten sind.(siehe hierzu auch die Feststellungen im Beschluss zur Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 unter 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung).

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Fingolimod erneut, wenn die Frist abgelaufen ist Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs

beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Fingolimod im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Fingolimod aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation: Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS):

Die Angaben im Beschluss zur Nutzenbewertung beziehen sich auf die gesetzliche Krankenversicherung. Für die Anzahl der zu behandelnden Patienten können nur Näherungswerte angegeben werden. Insgesamt ist die Extrapolation auf die drei Subpopulationen a)-c) mit einer höheren Unsicherheit behaftet. In der Gesamtsicht der Datenlage wird grundsätzlich den Angaben im Dossier zu Fingolimod gefolgt

#### Therapiekosten

Die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten werden standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.

Die standardisierten Arzneimittelkosten werden auf der Grundlage der preisgünstigsten Arzneimittelpackung erhoben und sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 oder 3a SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V ausgewiesen

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. In den Jahrestherapiekosten werden die Arzneimittelkosten zuzüglich der für die Grundgesamtheit der Zielpopulation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausgewiesen.

### **3. Verfahrensablauf**

Die Firma Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 5. Mai 2011, eingegangen am 9. Mai 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand 1. Juli 2011 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Wirkstoff Fingolimod wurde am 15. April 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat am 12. April 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1

AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Darüber hinaus wurde das IQWiG mit diesem Beschluss auch mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Fingolimod nach Einreichung des überarbeiteten Dossiers beauftragt.

Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 12. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 6. Juli 2011 statt. Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat am 22. September 2011 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Oktober 2011 vom pharmazeutischen Unternehmer fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 14. Oktober 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Fingolimod zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Januar 2012 übermittelt und am 16. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Das schriftliche Stellungnahmeverfahren zu dieser Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde damit mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 6. Februar 2012 eingeleitet.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Februar 2012 und 19. März 2012 sowie in der Sitzung der AG § 35a am 14. und 28. Februar 2012, 13. März 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a SGB V	17. Mai 2011 1. Juni 2011 15. Juni 2011	Beratung über die Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV, insbesondere zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung, Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a SGB V	18. Oktober. 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Inhalt und Vollständigkeit des Dossiers für das Beratungsgespräch nach § 10 AM-NutzenV

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	3. November 2011	Beratung zur Formalen Vollständigkeit des eingereichten Dossiers und Beauftragung des IQWiG für die Nutzenbewertung
AG § 35a SGB V	14. Februar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a SGB V	28. Februar 2012 und 3. März 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Vorbereitung einer Beschlussvorlage;
Unterausschuss Arzneimittel	19 März 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Konsentierung einer Beschlussvorlage;
Plenum	29. März	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### **4. Beschluss**

##### **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**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 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. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fingolimod wie folgt ergänzt:**

## Fingolimod

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am: 29. März 2012

BAnz AT 04.05.2012 B3

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Das Arzneimittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (INF-β). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren 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.

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

- a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Glatirameracetat

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** IFN-β (1a oder 1b)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** IFN-β (1a oder 1b)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:** Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Studienergebnisse der TRANSFORMS-Studie für die Patientenpopulation zu c) nach Endpunkten

Endpunkte Patientenpopulation c)	Fingolimod (Patientenanzahl 27) vs. INF-β 1a (Patientenanzahl 30)	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle	Patienten mit Ereignissen (%) 0 vs. 0	n.b.
<b>Morbidität</b>		
Jährliche Schubrate <sup>1</sup>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,746 [0,238; 2,333]	0,614
Anteil schubfreier Patienten (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,76 [0,24; 2,39]	0,637
Anzahl Schübe nach Schweregrad	Anzahl Schübe Mild: 2 vs. 3 Mittel: 4 vs. 5 Schwer: 0 vs. 1	1,000 <sup>3</sup>
Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression (%)	KM-Schätzer <sup>2</sup> [95 %-KI] 100 [n. b.] vs. 86,5 [67,99; 94,73]	0,054 <sup>4</sup>
MSFC-z-Score Änderung <sup>5</sup>	Mittlere Änderung (SD) 0,02 (0,033) <sup>6</sup> vs. 0,03 (0,061) <sup>6</sup>	0,856
MSFC-Subskala: 25-foot timed walking test (Sekunden)	Mittlere Änderung (SD) -0,38 (1,438) vs. -0,17 (1,360)	0,351
MSFC-Subskala: 9-hole peg test (Sekunden)	Mittlere Änderung (SD) 0,55 (5,927) vs. -0,16 (2,675)	0,910
MSFC-Subskala: PASAT-3 (Anzahl korrekter Antworten)	Mittlere Änderung (SD) -0,14 (2,988) vs. 1,15 (7,460)	0,475
Fatigue (mittels U-FIS)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS Activities)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EQ-5D (Index)	Mittlere Änderung (SD) 0,04 (0,023) <sup>6</sup> vs. -0,02 (0,029) <sup>6</sup>	0,101
EQ-5D (VAS)	Mittlere Änderung (SD) 2,78 (4,770) <sup>6</sup> vs. 0,00 (3,006) <sup>6</sup>	0,699
PRIMUS-QoL	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE	Relatives Risiko [95 % KI]: 1,02 [0,82; 1,28]	0,882 <sup>4</sup>
SUE	Patienten mit Ereignissen (%) 1 (3,7) vs. 0 (0)	0,315 <sup>4</sup>
Abbruch wegen UE	Patienten mit Ereignissen (%)	0,315 <sup>4</sup>

Endpunkte Patientenpopulation c)	Fingolimod (Patientenanzahl 27) vs. INF-β 1a (Patientenanzahl 30)	p-Wert
	1 (3,7) vs. 0 (0)	
Grippeähnliche Symptome	Relatives Risiko [95 % KI]: 0,12 [0,02; 0,91] absolute Risikoreduktion: -26,3 % (3,7 % vs. 30 % Patienten mit Symptomen)	0,010 <sup>4</sup>
Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen <sup>7</sup>	Patienten mit Ereignissen (%) 0 (0) vs. 1 (3,3)	0,361 <sup>4</sup>
Makulaödem	Patienten mit Ereignissen (%) 0 (0) vs. 0 (0)	1,000 <sup>4</sup>
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine verwertbaren Daten vorhanden.	
Infektionen	Relatives Risiko [95 % KI]: 0,97 [0,59; 1,59]	0,971 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jährliche Schubrate: Anzahl bestätigter Schübe dividiert durch die Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe multipliziert mit 365,25.

<sup>2</sup> Zum Zeitpunkt 12 Monate.

<sup>3</sup> Gesamt-p-Wert (exakter Fisher-Test).

<sup>4</sup> p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]).

<sup>5</sup> Positive Änderung bedeutet Verbesserung.

<sup>6</sup> Standardfehler.

<sup>7</sup> Konstrukt aus verschiedenen mit Bradykardie assoziierten Preferred Terms und dem SMQ „Bradyarrhythmias (incl conduction defects and disorders of sinus node function)“

AV: atrioventrikulär; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berichtet; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; VAS: Visuelle Analogskala.

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

- a) Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a oder 1b  
Anzahl: ca. 4300
- b) Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a oder 1b  
Anzahl: ca. 3700
- c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS  
Anzahl: ca. 1500

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

Die Vorgaben der Fachinformationen sind zu berücksichtigen. Für Fingolimod ist zusätzlich der Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012 des pharmazeutischen Unternehmers zu beachten. Der Hersteller weist in seinem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass wegen der Risiken einer Bradykardie und eines AV-Blocks innerhalb der ersten 6 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod eine intensivere Überwachung der kardiovaskulären Funktionen erforderlich ist und ggf. noch länger weitergeführt werden sollte. Bei allen Patienten, die mit der Behandlung beginnen, sollte die Überwachung während der ersten 6 Stunden nach Verabreichung von Gilenya folgende Maßnahmen beinhalten:

- Ein 12-Kanal-EKG vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis
- Eine kontinuierliche 6-stündige EKG-Überwachung
- Stündliche Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz

Bei Patienten mit Hinweisen auf klinisch bedeutsame kardiale Auffälligkeiten sollte die Überwachung bis zu deren Rückbildung weitergeführt werden. Eine Fortführung der Überwachung wird bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien empfohlen:

Zum Zeitpunkt von 6 Stunden nach der ersten Gabe das Vorhandensein von:

- Herzfrequenz < 40 Schläge pro Minute
- Rückgang der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute im Vergleich zum Ausgangswert
- Persistierendem neu aufgetretenem AV-Block 2. Grades, Typ Mobitz 1 (Wenckebach)

Während der 6-stündigen Überwachung das Auftreten von:

- Symptomatischer Bradykardie
- Neu aufgetretenem AV-Block 2. Grades, Typ Mobitz 2
- Neu aufgetretenem AV-Block 3. Grades

#### 4. Therapiekosten

- a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya®)	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Glatirameracetat (Copaxone®)	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Anzahl Applikationseinheiten je Packung <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg	28 Fertigspritzen s.c.	365 Fertigspritzen

<sup>1</sup>geeignete Wirkstärke/Packungsgröße

##### Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya®)	2.324,38 € <sup>3</sup>	2.026,33 € <sup>3</sup> [2,05€ <sup>1</sup> ; 296,00 € <sup>2</sup> ]
Glatirameracetat (Copaxone®)	1.556,88 € <sup>3</sup>	1.289,08 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 265,75 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup> Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis

Stand Lauer-Tab: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5 mg oral (Gilenya®)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie: Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €
	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €
Glatirameracetat 20 mg/ml s.c. (Copaxone®)	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer Herzerkrankung	4	20,50 €	82,00 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26.01.2012

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>1</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	26.432,71 €
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	16.804,08 €

<sup>1</sup>einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

- b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β 1a oder 1b erhalten haben

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
INF-β-1a i.m. (Avonex <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1x wöchentlich	kontinuierlich	52	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Anzahl Applikationseinheiten je Packung <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
INF-β-1a i.m. (Avonex <sup>®</sup> )	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen

<sup>1</sup>geeignete Wirkstärke/Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya®)	2.324,38 € <sup>3</sup>	2.026,33 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 296,00 € <sup>2</sup> ]
INF-β-1a (Avonex®)	4.871,38 € <sup>3</sup>	4.221,23 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 628,48 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup> Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis  
Stand Lauer-Tab: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5 mg oral (Gilenya®)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie: Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
	gegen das VZV				
	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €
IFN-β-1a 30 µg/ 0,5 ml i.m. (Avonex®)	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion <sup>1</sup>	1-3 Monate (8-24x)	0,38€	3,04 € 9,12 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Patientenpopulation

<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26.01.2012

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>1</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya®)	26.432,71 €
IFN-β-1a (Avonex®)	18.380,06 € - 18.386,14 €

<sup>1</sup> einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya®)	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
INF-β-1a (Avonex®)	kontinuierlich, 1x wöchentlich	kontinuierlich	52	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Anzahl Applikationseinheiten je Packung <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
INF-β-1a (Avonex®)	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen

<sup>1</sup> geeignete Wirkstärke/Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	2.324,38 € <sup>3</sup>	2.026,33 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 296,00 € <sup>2</sup> ]
INF-β-1a (Avonex <sup>®</sup> )	4.871,38 € <sup>3</sup>	4.221,23 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 628,48 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>3</sup> Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5 mg oral (Gilenya <sup>®</sup> )	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie: Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €
IFN-β-1a 30 µg/ 0,5 ml i.m. (Avonex®)	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion <sup>1</sup>	1-3 Monate (8-24x)	0,38 €	3,04 € 9,12 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Patientenpopulation

<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26. Januar 2012

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>1</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya®)	26.432,71 €
IFN-β-1a (Avonex®)	18.380,06 € - 18.386,14 €

<sup>1</sup> einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

## II. Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.**
- Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 29. März 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **5. Anhang**

### **5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Fingolimod**

**Vom 29. März 2012**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 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. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fingolimod wie folgt ergänzt:

**Fingolimod**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Das Arzneimittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (IFN- $\beta$ ). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren 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.

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

- a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN- $\beta$  1a oder 1b) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) IFN- $\beta$  (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- $\beta$  erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN- $\beta$  (1a oder 1b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN- $\beta$  1a: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) IFN- $\beta$  1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN- $\beta$  (1a oder 1b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN- $\beta$  1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.



### Studienergebnisse der TRANSFORMS-Studie für die Patientenpopulation c) nach Endpunkten

Endpunkte Patientenpopulation c)	Fingolimod (Patientenzahl 27) vs. NF- $\kappa$ B 1a (Patientenzahl 30)	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle	Patienten mit Ereignissen (%) 0 vs. 0	n, b.
<b>Morbidität</b>		
Jährliche Schubrate <sup>1</sup>	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,746 [0,238; 2,333]	0,614
Anteil schubfreier Patienten (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,76 [0,24; 2,39]	0,637
Anzahl Schübe nach Schweregrad	Anzahl Schübe Mild: 2 vs. 3 Mittel: 4 vs. 5 Schwer: 0 vs. 1	1,000 <sup>2</sup>
Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression (%)	KM-Schätzer <sup>2</sup> [95 %-KI] 100 [n, b.] vs. 88,5 [67,99; 94,73]	0,054 <sup>4</sup>
MSFC-z-Score Änderung <sup>3</sup>	Mittlere Änderung (SD) 0,02 (0,033) <sup>5</sup> vs. 0,03 (0,061) <sup>6</sup>	0,856
MSFC-Subskala: 25-foot timed walking test (Sekunden)	Mittlere Änderung (SD) -0,38 (1,438) vs. -0,17 (1,360)	0,351
MSFC-Subskala: 9-hole peg test (Sekunden)	Mittlere Änderung (SD) 0,55 (5,927) vs. -0,16 (2,675)	0,910
MSFC-Subskala: PASAT-3 (Anzahl korrekter Antworten)	Mittlere Änderung (SD) -0,14 (2,888) vs. 1,15 (7,460)	0,478
Fatigue (mittels U-FIS)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS Activities)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EQ-5D (Index)	Mittlere Änderung (SD) 0,04 (0,023) <sup>5</sup> vs. -0,02 (0,029) <sup>6</sup>	0,101
EQ-5D (VAS)	Mittlere Änderung (SD) 2,78 (4,770) <sup>5</sup> vs. 0,00 (3,006) <sup>6</sup>	0,699
PRIMUS-QoL	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.	
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE	Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,02 [0,82; 1,28]	0,882 <sup>4</sup>
SUE	Patienten mit Ereignissen (%) 1 (3,7) vs. 0 (0)	0,315 <sup>2</sup>
Abbruch wegen UE	Patienten mit Ereignissen (%) 1 (3,7) vs. 0 (0)	0,315 <sup>2</sup>
Grippeähnliche Symptome	Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,12 [0,02; 0,91] absolute Risikoreduktion: - 26,3 % (3,7 % vs. 30 % Patienten mit Symptomen)	0,010 <sup>4</sup>
Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen <sup>1</sup>	Patienten mit Ereignissen (%) 0 (0) vs. 1 (3,3)	0,361 <sup>4</sup>
Makulaödem	Patienten mit Ereignissen (%) 0 (0) vs. 0 (0)	1,000 <sup>2</sup>
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine verwertbaren Daten vorhanden.	
Infektionen	Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,97 [0,59; 1,59]	0,971 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jährliche Schubrate: Anzahl bestätigter Schübe dividiert durch die Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe multipliziert mit 365,25.

<sup>2</sup> Zum Zeitpunkt 12 Monate.

<sup>3</sup> Gesamt-p-Wert (exakter Fisher-Test).

<sup>4</sup> p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test (CISZ-Methode nach [9]).



<sup>5</sup> Positive Änderung bedeutet Verbesserung.

<sup>6</sup> Standardfehler.

<sup>7</sup> Konstrukt aus verschiedenen mit Bradykardie assoziierten Preferred Terms und dem SMQ „Bradyarrhythmias (incl. conduction defects and disorders of sinus node function)“

AV: atrioventrikulär; IFN: Interferon; KI: Konduktionsintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n, b.: nicht berichtet; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; VAS: Visuelle Analogskala.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a oder 1b

Anzahl: ca. 4 300

b) Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  1a oder 1b

Anzahl: ca. 3 700

c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

Anzahl: ca. 1 500

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformationen sind zu berücksichtigen. Für Fingolimod ist zusätzlich der Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012 des pharmazeutischen Unternehmers zu beachten. Der Hersteller weist in seinem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass wegen der Risiken einer Bradykardie und eines AV-Blocks innerhalb der ersten sechs Stunden nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod eine intensivere Überwachung der kardiovaskulären Funktionen erforderlich ist und ggf. noch länger weitergeführt werden sollte. Bei allen Patienten, die mit der Behandlung beginnen, sollte die Überwachung während der ersten sechs Stunden nach Verabreichung von Gilenya folgende Maßnahmen beinhalten:

- Ein 12-Kanal-EKG vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis
- Eine kontinuierliche 6-stündige EKG-Überwachung
- Stündliche Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz

Bei Patienten mit Hinweisen auf klinisch bedeutsame kardiale Auffälligkeiten sollte die Überwachung bis zu deren Rückbildung weitergeführt werden. Eine Fortführung der Überwachung wird bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien empfohlen:

Zum Zeitpunkt von sechs Stunden nach der ersten Gabe das Vorhandensein von:

- Herzfrequenz < 40 Schläge pro Minute
- Rückgang der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute (im Vergleich zum Ausgangswert)
- Persistierendem neu aufgetretenem AV-Block 2. Grades, Typ Mobitz 1 (Wenckebach)

Während der 6-stündigen Überwachung das Auftreten von:

- Symptomatischer Bradykardie
- Neu aufgetretenem AV-Block 2. Grades, Typ Mobitz 2
- Neu aufgetretenem AV-Block 3. Grades

## 4. Therapiekosten

a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN- $\beta$  1a oder 1b) angesprochen haben

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Anzahl Applikationseinheiten je Packung <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	20 mg	28 Fertigspritzen s. c.	365 Fertigspritzen

<sup>1</sup> geeignete Wirkstärke/Packungsgröße



### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	2 324,38 € <sup>3</sup>	2 026,33 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 295,00 € <sup>2</sup> ]
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	1 555,88 € <sup>3</sup>	1 289,08 € <sup>3</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 265,75 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup> Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5-mg oral (Gilenya <sup>®</sup> )	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 – 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie: Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €	
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone <sup>®</sup> )	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer Herzerkrankung	4	20,50 €	82,00 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26. Januar 2012

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>1</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	26 432,71 €
Glatirameracetat (Copaxone <sup>®</sup> )	18 804,08 €

<sup>1</sup> einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation



b) IFN- $\beta$  (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- $\beta$  1a oder 1b erhalten haben

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
IFN- $\beta$ -1a i. m. (Avonex <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	52	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Anzahl Applikationseinheiten je Packung <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
IFN- $\beta$ -1a i. m. (Avonex <sup>®</sup> )	30 $\mu$ g	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen

<sup>1</sup> geeignete Wirkstärke/Packungsgröße

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	2 324,38 € <sup>3</sup>	2 026,33 € <sup>2</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 296,00 € <sup>2</sup> ]
IFN- $\beta$ -1a (Avonex <sup>®</sup> )	4 871,38 € <sup>3</sup>	4 221,23 € <sup>2</sup> [2,05 € <sup>1</sup> ; 628,48 € <sup>2</sup> ]

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130e SGB V

<sup>3</sup> Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis

Stand Lauer Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5 mg oral (Gilenya <sup>®</sup> )	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 – 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie; Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €	



Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
INF- $\beta$ -1a 30 $\mu$ g/0,5 ml l, m, (Avonex <sup>®</sup> )	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion <sup>1</sup>	1 – 3 Monate (8 – 24x)	0,38 €	3,04 € – 9,12 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Patientenpopulation

<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26. Januar 2012

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>1</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	26 432,71 €
INF- $\beta$ -1a (Avonex <sup>®</sup> )	18 380,06 € – 18 386,14 €

<sup>1</sup> einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

### c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
INF- $\beta$ -1a (Avonex <sup>®</sup> )	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	52	52

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Anzahl Applikationseinheiten je Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	0,5 mg	28 Hartkapseln	365 Hartkapseln
INF- $\beta$ -1a (Avonex <sup>®</sup> )	30 $\mu$ g	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen

<sup>1</sup> geeignete Wirkstärke/Packungsgröße

#### Kosten:

##### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	2 324,38 € <sup>1</sup>	2 026,33 € <sup>2</sup> (2,05 € <sup>3</sup> ; 298,00 € <sup>2</sup> )
INF- $\beta$ -1a (Avonex <sup>®</sup> )	4 871,38 € <sup>1</sup>	4 221,23 € <sup>2</sup> (2,05 € <sup>3</sup> ; 628,48 € <sup>2</sup> )

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup> Original in günstigsten Packungsgrößen/Pries-Verhältnis

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012



## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
		je Episode, Zyklus etc.	pro Patient pro Jahr		
Fingolimod 0,5 mg oral (Gilenya®)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 – 4 Monate nach Behandlungsbeginn <sup>1</sup>	1	18,05 €	18,05 €
		Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	18,05 €	54,15 €
		ergänzende Ophthalmoskopie: Zusätzlich vor und regelmäßig während der bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3	5,05 €	15,15 €
	Kardiologische Kontrolluntersuchung <sup>2</sup>	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1	20,50 €	20,50 €
	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei nicht anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das VZV	1	11,30 €	11,30 €
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das VZV	1	96,00 €	96,00 €	
IFN-β-1a 30 µg/0,5 ml i. m. (Avonex®)	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion <sup>3</sup>	1 – 3 Monate (8 – 24x)	0,38 €	3,04 € – 9,12 €

<sup>1</sup> für die Grundgesamtheit der Patientenpopulation<sup>2</sup> siehe hierzu auch Rote-Hand-Brief zu Gilenya vom 26. Januar 2012

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten je Patient <sup>4</sup> (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte)
Fingolimod (Gilenya®)	26 432,71 €
IFN-β-1a (Avonex®)	18 380,06 € – 18 386,14 €

<sup>4</sup> einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

## II.

## Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.
  - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 29. März 2015 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Hess

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Fingolimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Zugelassene Anwendungsgebiete von Fingolimod (Gilenya<sup>TM</sup>) gemäß Fachinformation:

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

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem INF- $\beta$ . Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF- $\beta$ -Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren
- 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

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Für die krankheitsmodifizierende Therapie der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose sind aktuell Arzneimittel folgender Wirkstoffe zugelassen:

Azathioprin, Glatiramer, Glukokortikoide, Beta-Interferone, Natalizumab, Mitoxantron.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN- $\beta$  angesprochen haben**

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

##### ***Glatirameracetat***

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

(1). Der GBA hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft:

Für die krankheitsmodifizierende Therapie der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose sind aktuell Arzneimittel folgender Wirkstoffe zugelassen:

Azathioprin, Glatiramer, Glukokortikoide, Beta-Interferone, Natalizumab, Mitoxantron.

- Azathioprin ist als Basistherapie geeignet, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

- Glatiramer ist für die Basistherapie der schubförmig remittierender Multiplen Sklerose zugelassen und für die Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) ausgeschlossen.
- Glukokortikoide sind parenteral, hochdosiert für die Therapie bei einem akuten Schub oder zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes zugelassen
- Beta-Interferone (1a, 1b) sind als Basistherapie für die schubförmig remittierende und für die sekundär progrediente Multiple Sklerose (Extavia) zu-gelassen
- Natalizumab: Die Therapie mit Natalizumab ist keine Basistherapie, sondern sie ist aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung in einem eng begrenzten Rahmen zugelassen, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen
- Mitoxantronhydrochlorid ist bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien der sekundär-progredienten oder progressiv-schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

Glatiramer und INF- $\beta$  (1a oder 1b) sind für die krankheitsmodifizierende Basistherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen.

(2).Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Plasmapherese ist für die Therapie der Multiplen Sklerose nicht zugelassen.

(3).Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des G-BA vor. Aus den Therapiehinweisen kann ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose für keines der beiden Arzneimittel abgeleitet werden. Azathioprin kommt aufgrund seiner Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z.B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe hierzu nachfolgende Ausführungen unter (4) und Anlage 2 in diesem Dokument).

(4) Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen (siehe hierzu: Anlage 2 in diesem Dokument) und als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

(5) Beide Arzneimitteltherapien unterliegen weder der Festbetragsregelung noch einem generischen Wettbewerb.

Der Krankheitsverlauf bei der RRMS ist in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt. Deshalb ist ein ausreichend langer und vollständiger Therapiezyklus mit INF- $\beta$  notwendig, um einen Therapieerfolg mit dieser Wirkstoffklasse bewerten zu können. Eine angemessene und vollständige Vorbehandlung mit INF- $\beta$  soll deshalb laut Zulassung von Gilenya® mindestens 1 Jahr erfolgt sein. Patienten, die mit INF- $\beta$  behandelt werden, sollten daher im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst auf Glatiramer umgestellt werden, wenn sie nicht auf einen

vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF- $\beta$ -Therapie angesprochen haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN- $\beta$  angesprochen haben Glatirameracetat.

**b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) erhalten haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

**Beta-Interferone (INF- $\beta$  1a oder 1b)...**

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

(1). Der GBA hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft:

Für die krankheitsmodifizierende Therapie der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose sind aktuell Arzneimittel folgender Wirkstoffe zugelassen:

Azathioprin, Glatiramer, Glukokortikoide, INF- $\beta$  (1a oder 1b), Natalizumab, Mitoxantron.

- Azathioprin ist als Basistherapie geeignet, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
- Glatiramer ist für die Basistherapie der schubförmig remittierender Multiplen Sklerose zugelassen und für die Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) ausgeschlossen.
- Glukokortikoide sind parenteral, hochdosiert für die Therapie bei einem akuten Schub oder zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes zugelassen
- Beta-Interferone (1a, 1b) sind als Basistherapie für die schubförmig remittierende und für die sekundär progrediente Multiple Sklerose (Extavia) zugelassen
- Natalizumab: Die Therapie mit Natalizumab ist keine Basistherapie, sondern sie ist aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung in einem eng begrenzten Rahmen zugelassen, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen
- Mitoxantronhydrochlorid ist bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien der sekundär-progredienten oder progressiv-schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

Glatiramer und INF- $\beta$  (1a oder 1b) sind für die krankheitsmodifizierende Basistherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen.

(2).Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Plasmapherese ist für die Therapie der Multiplen Sklerose nicht zugelassen.

(3). Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des G-BA vor. Aus den Therapiehinweisen kann ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose für keines der beiden Arzneimittel abgeleitet werden. Azathioprin kommt aufgrund seiner Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen wie z.B. die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe hierzu nachfolgende Ausführungen unter (4) und Anlage 2 in diesem Dokument).

(4) Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen (siehe hierzu: Anlage 2 in diesem Dokument) und als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

(5) Beide Arzneimitteltherapien unterliegen weder der Festbetragsregelung noch einem generischen Wettbewerb.

Der Krankheitsverlauf bei der RRMS ist in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt. Deshalb ist ein ausreichend langer und vollständiger Therapiezyklus mit INF- $\beta$  notwendig, um einen Therapieerfolg mit dieser Wirkstoffklasse bewerten zu können. Eine angemessene und vollständige Vorbehandlung mit INF- $\beta$  soll deshalb laut Zulassung von Gilenya® mindestens 1 Jahr erfolgt sein. Patienten, die mit INF- $\beta$  behandelt werden, sollen daher einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF- $\beta$ -Therapie erhalten haben, um eine weitere Therapieentscheidung treffen zu können.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit INF- $\beta$  (1a oder 1b) erhalten haben: INF- $\beta$  (1a oder 1b)

### **c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS**

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

(1). Der GBA hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft:

Für die krankheitsmodifizierende Therapie der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose sind aktuell Arzneimittel folgender Wirkstoffe zugelassen:

Azathioprin, Glatiramer, Glukokortikoide, INF- $\beta$  (1a oder 1b), Natalizumab, Mitoxantron.

- Azathioprin ist als Basistherapie geeignet, wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
- Glatiramer ist für die Basistherapie der schubförmig remittierender Multiplen Sklerose zugelassen und für die Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) ausgeschlossen.

- Glukokortikoide sind parenteral, hochdosiert für die Therapie bei einem akuten Schub oder zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes zugelassen
- Beta-Interferone (1a, 1b) sind als Basistherapie für die schubförmig remittierende und für die sekundär progrediente Multiple Sklerose (Extavia) zu-gelassen
- Natalizumab: Die Therapie mit Natalizumab ist keine Basistherapie, sondern sie ist aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung in einem eng begrenzten Rahmen zugelassen, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen
- Mitoxantronhydrochlorid ist bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien der sekundär-progredienten oder progressiv-schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen.

Glatiramer und INF- $\beta$  (1a oder 1b) sind für die krankheitsmodifizierende Basistherapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen.

(2).Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Plasmapherese ist für die Therapie der Multiplen Sklerose nicht zugelassen.

(3) Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des G-BA vor. Aus den Therapiehinweisen kann ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose für keines der beiden Arzneimittel abgeleitet werden. Azathioprin kommt aufgrund seiner Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schweren unerwünschten Ereignissen wie z.B. die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe hierzu nachfolgende Ausführungen unter (4) und Anlage 2 in diesem Dokument).

(4) Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen (siehe hierzu: Anlage 2 in diesem Dokument) und als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet.

(5) Beide Arzneimitteltherapien unterliegen weder der Festbetragsregelung noch einem generischen Wettbewerb. Die INF- $\beta$  (1a oder 1b) sind zudem eine Therapie, die sich in der praktischen Anwendung zur Therapie der Multiplen Sklerose bewährt haben. Sie wurden im Jahre 2010 mit 13,0 Mio. DDD gegenüber Glatiramer mit 5,2 Mio. DDD deutlich häufiger verordnet (Quelle: U.Schwabe; D.Paffrath; Arzneiverordnungsreport 2011)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS: INF- $\beta$  (1a oder 1b)

## 2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

- a. **Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Glatirameracetat

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe hierzu Ausführungen in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod, 2. Eckpunkte der Entscheidung).

- b. **IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** IFN-β (1a oder 1b)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe hierzu Ausführungen in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod, 2. Eckpunkte der Entscheidung).

t

- c. **IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** IFN-β (1a oder 1b)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:** Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor (siehe hierzu Ausführungen in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod, 2. Eckpunkte der Entscheidung).

Der Beschluss wurde zudem befristet (siehe hierzu Ausführungen in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod, 2. Eckpunkte der Entscheidung, Seite 5 , Absatz 3-5)

### 2) **Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

a) Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β 1a oder 1b

Anzahl: ca. 4300

b).Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β 1a oder 1b

Anzahl: ca. 3700

### c) Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS

Anzahl: ca. 1500

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Der in den Berechnungen zu Patientenpopulation c) vorhandene Rechenfehler im Dossier wurde korrigiert.

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

Die Vorgaben der Fachinformation und des Roten-Hand-Briefes zu Fingolimod vom 26. Januar 2012 des pharmazeutischen Unternehmers sind zu berücksichtigen (siehe hierzu unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29. März 2012.

### **4) Therapiekosten**

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Fingolimod, Glatiramer und INF- $\beta$  1a jeweils die therapeutisch geeignetste Wirkstärken/Packungsgröße des Originalanbieters (kein generischer Wettbewerb vorhanden) zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten oder Spritzen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen. In den Jahrestherapiekosten werden die Arzneimittelkosten zuzüglich der für die Grundgesamtheit der Zielpopulation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausgewiesen. Für Fingolimod wurde die regelmäßig 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn anzuwendende ophthalmologische Kontrolluntersuchung und für INF- $\beta$  1a der Einsatz eines antipyretisch wirksamen Analgetikums (Paracetamol) vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion berücksichtigt.

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Fingolimod - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 3

### Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

#### Wirkstoff: Fingolimod

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fingolimod
- **Handelsname:** Gilenya®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2012
- **Beschlussfassung:** Ende März 2012

##### Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-04-15-D-004)

- [Modul 1 \(896,0 kB\)](#)
- [Modul 2 \(642,7 kB\)](#)
- [Modul 3 \(1,5 MB\)](#)
- [Modul 4 \(31,7 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(563,4 kB\)](#)

##### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2012
- **Mündliche Anhörung:** 21.02.2012

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/>

16.01.2012

**Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Fingolimod - 2011-04-15-D-004*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

**Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2012** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fingolimod - 2011-04-15-D-004*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2012 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

**Fußzeile**

Stand: 16.01.12 [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Vertrauliche Unterlage für den UA Arzneimittel des G-BA am 21.02.2012

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 21.02.2012 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Fingolimod**

Stand: 14.02.2012

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
  - Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
  - Patientenrelevanz von Skalen und Endpunkten
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
  - Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**
  - Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen
  - Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Dr. Hofmann	30.01.2012
Dr. Ossig	01.02.2012
Herr Schlegel	02.02.2012
Prof. Paul (Charité – Universitätsmedizin Berlin)	03.02.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	03.02.2012
Prof. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden)	05.02.2012
Prof. Aktas (Universitätsklinikum Düsseldorf)	05.02.2012
Prof. Kugler (TU Dresden)	06.02.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.02.2012
NeuroTransConcept GmbH	06.02.2012
Biogen Idec GmbH	06.02.2012
Prof. Arnold (Klinikum Sindelfingen-Böblingen)	06.02.2012
PD Dr. Kornhuber (Universitätsklinikum Halle / Saale)	06.02.2012
Roche Pharma AG	06.02.2012
Merck Serono GmbH	06.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V (BPI)	06.02.2012
Genozyme GmbH	06.02.2012
PD Dr. Haupts (Augustahospital Anholt)	06.02.2012
Abbott GmbH & Co. KG	06.02.2012
Hexal AG	06.02.2012
Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH)	06.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)	06.02.2012
Novartis Pharma GmbH	06.02.2012
Prof. Gold (Ruhruniversität Bochum)	15.02.2012 (verfristet)

#### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Tracik Herr Dr. Kress Herr Wasmuth Frau Dr. Ortler	13.02.2012
Merck Serono	Frau Dr. Osowski	07.02.2012
Roche Pharma AG	Herr Dr. Knoerzer Frau Dr. Schöbel	02.02.2012
Biogen Idec GmbH	Herr Dr. Putzki Frau Patel	06.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V (BPI)	Frau Lietz Herr Dr. Frick	09.02.2012
Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH)	Herr Dr. Münchberg	13.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Thom	07.02.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Frau Dr. Ujeyl Herr Prof. Mühlbauer	13.02.2012
NeuroTransConcept	Herr Prof. Braune Herr Dr. Lang	14.02.2012
Klinikum Sindelfingen-Böblingen	Herr Prof. Arnold	14.02.2012
TU Dresden	Herr Prof. Kugler	06.02.2012
Universitätsklinikum Dresden	Herr Prof. Ziemssen	09.02.2012
Klinikum Bochum	Herr Prof. Gold	14.02.2012
Charité – Universitätsmedizin Berlin	Herr Prof. Paul	

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Fingolimod ist das erste Medikament zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) aus der neuen Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren. Es kann aufgrund seiner Pharmakokinetik einmal täglich oral verabreicht werden.</p> <p>Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie bei schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose für erwachsene Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon und für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose zugelassen (1). Fingolimod zeigt einen erheblichen Zusatznutzen in allen relevanten Populationen, wie auch durch die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Analyseergebnisse belegt wird.</p> <p>Vom G-BA wurden für Fingolimod <b>drei Patientenpopulationen</b> und <b>Vergleichstherapien</b> definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben (Vergleichstherapie: Glatirameracetat).</li> <li>2. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferonen erhalten haben (Vergleichstherapie: Beta-Interferon 1a oder 1b).</li> </ol>	<p>Zu den hier im allgemeinen Teil der Stellungnahme skizzierten Themen wird auf die sich anschließenden Ausführungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

3. Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (Vergleichstherapie: Beta-Interferon 1a oder 1b).

Das IQWiG betrachtete in seiner Nutzenbewertung die genannten Patientenpopulationen getrennt. Für die Population 1 und 2 sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, für die Population 3 nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die gezeigte signifikant höhere Schubratenreduktion von 52 % unter Fingolimod im Vergleich zur aktiven Vergleichssubstanz IFN-beta-1a i. m. in der Gesamtstudienpopulation der Head-to-Head-Studie TRANSFORMS (Tabelle 9 und Tabelle 10) wurde dabei in keiner Weise gewürdigt.

**Population 1:**

Für die Population 1 (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben) wurde vom G-BA ein Vergleich mit Glatirameracetat gefordert. Direkte Vergleichsstudien liegen hierzu nicht vor, weswegen von **Novartis** ein indirekter Vergleich durchgeführt wurde. Dieser ist problematisch, da Daten zur Population 1 nicht verfügbar sind. Dies wurde mit dem G-BA diskutiert und von diesem auch anerkannt. Für diesen Vergleich wurde die bestverfügbare Evidenz einbezogen. Die Population 1 ist in den publizierten Studien zu Glatirameracetat nicht enthalten und darüber hinaus sind Originaldaten der Hersteller zu Glatirameracetat (z. B. Studienberichte oder Rohdaten) für Novartis nicht verfügbar. Somit ist der geforderte Vergleich für die Population 1 undurchführbar. Aus diesem Grund wurde der indirekte Vergleich im Rahmen des eingereichten Dossiers für die Gesamtpopulation –

als bestverfügbare Evidenz – durchgeführt. Es ergab sich eine signifikante Schubratenreduktion zugunsten von Fingolimod.

Dieses Vorgehen bemängelte das **IQWiG**, da im durchgeführten indirekten Vergleich keinerlei Bezug zur Population 1 hergestellt wird. Das IQWiG fordert, dass ausschließlich diese hätte einfließen dürfen, obwohl das IQWiG gleichzeitig feststellt, dass die Population 1 in den publizierten Glatirameracetat-Studien nicht existiert.

Technisch wäre es möglich, vor dem Hintergrund der Erfüllung der IQWiG-Anforderungen, für die **Novartis**-Studien die relevante Population einzubringen. Von einem solchen Vorgehen nahm Novartis jedoch Abstand, da auf diese Weise unterschiedliche Populationen in Relation gesetzt würden, was eine valide Bewertung unmöglich gemacht hätte. Aus Sicht von Novartis sind die Daten aus dem vorgelegten indirekten Vergleich für die Gesamtpopulation auf die relevante Population 1 übertragbar. Das lässt sich aus den Head-to-Head-Daten der TRANSFORMS-Studie zum Vergleich von Fingolimod gegen Beta-Interferon schließen. Die erreichte Schubratenreduktion ist für die Gesamtpopulation und alle im Rahmen des Dossiers und dieser Stellungnahme dargestellten Populationen konsistent. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich durch Bezug auf die Gesamtpopulation eine relevante Verzerrung der Ergebnisse ergibt.

In **Zusammenschau** dieser Daten kann also davon ausgegangen werden, dass die im indirekten Vergleich beobachtete Schubratenreduktion in der Gesamtpopulation ebenso für die relevante Subpopulation 1 gilt, ein erheblicher Zusatznutzen also gezeigt werden konnte.

**Population 2:**

Im Beratungsgespräch mit **Novartis** hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Population 2 wie folgt definiert: „Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferon erhalten haben, Beta-Interferon 1a oder 1b“. Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferon erhalten haben, können sowohl Patienten sein, die noch kein Jahr Beta-Interferon erhalten haben, aber auch Patienten, die das verordnete Beta-Interferonpräparat z. B. weniger häufig anwenden als in der Fach- und Gebrauchsinformation vorgesehen.

Das **IQWiG** interpretierte nun – abweichend von Inhalt der Beratung mit dem G-BA – die Abgrenzung der Patientenpopulation alleine über die Therapiedauer (ein Jahr JA oder NEIN). Aufgrund dieser unterschiedlich definierten Patientenpopulationen stellte das IQWiG fest, dass im Dossier keine verwertbaren Daten vorliegen. Fingolimod wurde in dieser Patientenpopulation kein Zusatznutzen zugesprochen. Die Forderung, die Populationen 1 und 2 alleine über die Therapiedauer zu unterscheiden, wurde Novartis erst durch die Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung bekannt.

Gemäß der Forderung des IQWiG wurden die Daten für die Population 2 von **Novartis** nun mit der Therapiedauer als Operationalisierung neu ausgewertet. Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten Ergebnisse zeigen ebenfalls klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktionen der Schubraten für die Population 2 (Tabelle 6). Die geforderte Analyse belegt also einen erheblichen Zusatznutzen von Fingolimod in dieser Population. Diese Daten sind konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie und den ursprünglich vorgelegten Daten.

In der **Zusammenschau** kann damit ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber

Beta-Interferon für die Population 2 (IFN Non-Responder mit unvollständigem und nicht angemessenem IFN-Zyklus) gezeigt werden.

**Population 3:**

Für die Population 3 (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) wurden von **Novartis** Daten zu mehreren Endpunkten im Dossier vorgelegt.

Vom **IQWiG** wurde ein geringer Zusatznutzen von Fingolimod beim Endpunkt grippeähnliche Symptome basierend auf einer aktiv-kontrollierten Studie anerkannt. Der Evidenzgrad wurde insgesamt aufgrund der geringen Patientenzahl (n=57) von einem Hinweis auf Endpunktebene auf einen Anhaltspunkt im Rahmen der Gesamtbetrachtung herabgestuft. Wirksamkeitsdaten in dieser Population wurden nicht beachtet.

**Novartis** stimmt mit dieser Bewertung nicht überein, da auch in Population 3 eine Senkung der Schubrate gezeigt werden konnte. Die fehlende Signifikanz ist mit der Fallzahl zu begründen, was auch mit ergänzenden Daten der

placebokontrollierten Studie FREEDOMS mit größerer Fallzahl untermauert wird. Die Schubratenreduktion war für die Gesamtpopulation und die Population 3 (n=85) konsistent und signifikant (Tabelle 12). Wird die Population 3 aus der aktiv-kontrollierten Studie abweichend von der Darstellung im Dossier unabhängig von deren Vorbehandlung betrachtet, zeigt sich ebenfalls eine signifikante Senkung der Schubrate (2).

In der **Zusammenschau** ergibt sich somit auch für diese Population 3 ein erheblicher Zusatznutzen.

### **Spezifische methodische Aspekte – Nachweisbarkeit eines Vorteils einer oralen Therapie im Vergleich zu einer injizierbaren Therapie**

Ein wesentlicher Vorteil von Fingolimod ist die orale Anwendung. Dieser Aspekt lässt sich aber in der Zulassungsstudie aus folgendem Grund nicht abbilden: Eine Verblindung beim Vergleich einer oralen mit einer injizierbaren Therapie ist nur im „Double Dummy Design“ gewährleistet (alle Patienten erhalten Injektion und Kapsel, je nach Studienarm eines als Placebo, eines als aktives Arzneimittel). Das IQWiG hat diese Problematik im Bewertungsbericht angemerkt. Der offensichtliche Zusatznutzen findet im Dossier aus methodischen Gründen allerdings keine Anerkennung. Dieser Vorteil in der Anwendung ist für Patienten offenkundig sehr relevant und sollte in der Gesamtbewertung beachtet werden.

### **Fazit**

Die signifikant höhere Schubratenreduktion unter Fingolimod im Vergleich zur

aktiven Vergleichssubstanz Beta-Interferon 1a in der Gesamtstudienpopulation der Head-to-Head-Studie TRANSFORMS wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gewürdigt (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Fingolimod zeigt in allen drei Patientenpopulationen einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der jeweils definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesen Zusatznutzen sieht Novartis zum einen durch Daten belegt, die bereits im Dossier vorgelegt wurden. Zum anderen erfolgt der Beleg durch weitere Analysen gemäß der Anforderungen des IQWiG, deren Ergebnisse mit dieser Stellungnahme vorgelegt werden. Die relevanten Daten sind abschließend in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

		Endpunkt	Effektschätzer (95 %-KI)	Entspricht Schubraten- senkung durch Fingolimod um rund
Population 1 (Gemäß Dossier)	IFN No - Responder $\geq$ 1Jahr IFN	ARR ratio <sup>b</sup>	Fingolimod vs. Glatiramer- acetat: 0,709 (0,566; 0,889) s. Tabelle 1	30 %
Population 2 (Gemäß neuer Analyse)	IFN Non- Responder (< 1Jahr IFN)	ARR ratio <sup>a</sup>	Fingolimod vs. IFN: 0,382	60 %

			(0,187; 0,779) p=0,008 s. Tabelle 6	
Population 3 (Gemäß EPAR)	Patienten mit schnell fort- schreitender schwerer RRMS	ARR ratio <sup>c</sup>	Fingolimod vs. IFN: 0,48 (0,24; 0, 94) p=0,033 s. Tabelle 8	50 %
<p>a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet, nach Behandlungsgruppe und Baseline-EDSS (<math>\leq 3,5</math>; <math>&gt; 3,5</math>) adjustiert</p> <p>b: Indirekter Vergleich mittels Netzwerkmetaanalyse berechnet</p> <p>c: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet</p> <p>ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)</p>				

Im **Ergebnis** gilt mithin für die drei Patientenpopulationen:

	Definition	Vergleichstherapie	Zusatznutzen
Population 1	IFN Non-Responder mit vollständigem IFN-Zyklus	Glatirameracetat	erheblich
Population 2	IFN Non-Responder mit unvollständigem IFN-Zyklus	Beta-Interferon	erheblich
Population	Patienten mit	Beta-Interferon	erheblich

		3	schnell fortschreitender schwerer RRMS			
--	--	---	--	--	--	--

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Novartis Pharma GmbH	<p><b>1. Einleitung</b></p> <p>Fingolimod ist das erste Medikament zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) aus der neuen Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren. Seine Sicherheit wurde in einem klinischen Studienprogramm an über 6.000 Patienten (ca. 10.000 Patientenjahre) mit MS geprüft. Aufgrund seiner Pharmakokinetik kann Fingolimod einmal täglich oral verabreicht werden.</p> <p>Gemäß <b>Fachinformation</b> (1) ist Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit <b>hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon.</b></li> </ul> <p>Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung</b></p> <p>Der G-BA ist bei der Formulierung der für die vergleichende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevanten Fragestellung, insbesondere in Bezug auf welche Patientengruppen der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist, nicht an die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels und der ihr zugrundeliegenden Studien gebunden. Eine Bindungswirkung besteht nur insoweit, als die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose</b>, 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</li> </ul>	<p>bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist die fehlende Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Voraussetzung für die Begründung einer Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, dass eine Kongruenz zwischen dem Bewertungsprogramm der Zulassungsbehörden und dem in § 35a Abs.1 SGB V normierten Bewertungsprogramm des G-BA besteht. Dies ist jedoch nicht der Fall. Zum Einen sind die maßgeblichen Bewertungskriterien der Zulassungsprüfung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Standardtherapie voraus. Zum Anderen fehlt in</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kürzlich durchgeführten MRT.</p> <p>Vom G-BA wurden für Fingolimod die folgenden <b>Patientenpopulationen</b> und <b>Vergleichstherapien</b> definiert:</p> <p><b>Population 1:</b> Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben (Vergleichstherapie: Glatirameracetat).</p> <p><b>Population 2:</b> Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferonen erhalten haben (Vergleichstherapie: Beta-Interferon 1a oder 1b).</p> <p><b>Population 3:</b> Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (Vergleichstherapie: Beta-Interferon 1a oder 1b).</p>	<p>den Regelungen in § 6 AM-NutzenV, die das Nähere zu den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regeln, jeglicher Anhaltspunkt dafür, dass der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an den Komparator der Zulassungsstudie gebunden sei, Damit korrespondiert der Sinn und Zweck der vergleichenden Nutzenbewertung. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden haben.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Bindungswirkung der Zulassung sowie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Novartis ist die Aufspaltung der Zulassungspopulation in die genannten drei, im G-BA Beratungsgespräch vorgegebenen Patientenpopulationen rechtlich fraglich: Die Zulassung für Fingolimod unterscheidet in der „Non-Responder“-Gruppe (Spiegelstrich 1 der Zulassung) nicht zwischen Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferon erhalten haben und solchen, die vollständig vorbehandelt wurden. Die vom G-BA vorgenommene Aufspaltung dieser Patientenpopulation in die konkreten Subgruppen ist daher nicht Gegenstand der zugelassenen Anwendungsgebiete und entspricht somit nicht den Anforderungen des § 5 Abs. 3 Kap. 5 VerfO G-BA. Insoweit ist Novartis der Auffassung, dass die Aufspaltung der Zulassungsindikation in mehrere Subpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien den Feststellungen der Europäischen Zulassungsbehörden in der Zulassung für Fingolimod widerspricht, was gegen die in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV explizit normierte Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung für die frühe Nutzenbewertung verstößt.</p>	<p>des AMG und des SGB V ist es gerechtfertigt und sachlich begründet, die Patientengruppen, in Bezug auf die der Zusatznutzen nachzuweisen ist, unter dem Gesichtspunkt der Relevanz für die Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung zu bestimmen.</p> <p><b>Abgrenzung der Patientenpopulation in die Subpopulationen a), b) und c)</b></p> <p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Gilenya® stellt explizit in ihrem Anwendungsgebiet unter dem ersten Spiegelstrich auf mit INF-β behandelte Patienten ab, die unter einer hoher Krankheitsaktivität der schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose leiden und die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Die Zulassung definiert nicht abschließend, welche Patienten bzw. Patientengruppen von dem das Anwendungsgebiet bestimmenden Tatbestand „Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon“ erfasst</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zudem regelt § 18 Abs. 3 Kap. 5 VerfO G-BA, dass für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Nur soweit eine begründungsbedürftige Ausnahme („grundsätzlich“) vorliegt, kann der G-BA weitere Nachweise verlangen. Die frühe Nutzenbewertung muss also derart durchgeführt werden, dass aufgrund der Zulassungsstudien Aussagen für das Vorliegen eines mehr oder weniger wahrscheinlichen Zusatznutzens getroffen werden können. Die Zulassungsstudien können einer Nutzenbewertung durch den G-BA aber nur dann sinnvoll zugrunde gelegt werden, wenn die für die Nutzenbewertung ausgewählten Patientenpopulationen im Rahmen der Zulassungsindikation unmittelbar aus den Zulassungsstudien abgeleitet werden. Die Bildung von Subpopulationen ist auf der Grundlage dieses in der Verfahrensordnung verankerten Prüfprogramms also nur insoweit möglich, als die Subpopulationen unmittelbar in der Fachinformation des zu prüfenden Arzneimittels aufgenommen sind. Für Fingolimod bedeutet dies, dass eine Aufspaltung der Patientenpopulation, für die</p>	<p>sind (vgl. die Formulierung unter 1.Spiegelstrich, Satz 2 „Dabei kann es sich um Patienten handeln, die...“). Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für vertretbar, auch die in der Versorgung relevante Gruppe der Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit INF-β erhalten haben, dem Zulassungstatbestand zuzuordnen. Da der Krankheitsverlauf bei RRMS in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt ist, ist deshalb ein ausreichend langer und vollständiger Therapiezyklus mit INF-β notwendig, um einen Therapieerfolg mit dieser Wirkstoffklasse bewerten zu können. Patienten, die mit INF-β behandelt werden, sollen daher erst auf Glatiramer umgestellt werden, wenn sie nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF-β-Therapie angesprochen haben. Für Patienten, die noch nicht ausreichend mit INF-β therapiert worden sind und deren Therapieerfolg mit INF-β deshalb noch nicht bewertet werden kann, ist eine Weiterführung der Therapie mit INF-</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fingolimod zugelassen ist, nur anhand der in Ziffer 4.1 der Fachinformation beschriebenen Kriterien hätte erfolgen dürfen. Eine Aufspaltung der Patientenpopulation in vollständig vorbehandelte und nicht vollständig vorbehandelte Patienten ist daher wohl nicht mit den rechtlichen Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung zu vereinbaren.</p> <p>Dennoch hat Novartis – um den Vorgaben des G-BA aus dem Beratungsgespräch Folge zu leisten – diese Vorgaben im Dossier übernommen und Daten für die drei definierten Populationen im Vergleich zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Weder inhaltlich noch rechtlich akzeptabel ist indessen, wie in der Bewertung der verfügbaren Daten durch das IQWiG verfahren wurde.</p> <p>Das IQWiG betrachtete die drei genannten Patientenpopulationen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf getrennt. Der Zusatznutzen wurde in den einzelnen Populationen unterschiedlich bewertet. Für die Populationen 1 und 2 sieht das IQWiG keinen</p>	<p>β zweckmäßig und durch die Zulassung von Gilenya® umfasst. Die Therapie mit Fingolimod ist laut Zulassung keine Basistherapie, sondern sie ist aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung in einem eng begrenzten Rahmen zugelassen (siehe hierzu bitte Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter B. Bewertungsentscheidung, 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Dokument und Anlage 2, Evidenzrecherche des Gemeinsamen Bundesausschusses in diesem Dokument).</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzen, für die Population 3 nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Beta-Interferon 1a i.m.. Die signifikante Schubratenreduktion um 52 % unter Fingolimod im Vergleich zur aktiven Vergleichssubstanz in der Gesamtstudienpopulation der Head-to-Head-Studie TRANSFORMS (Tabelle 10) wurde dabei in keinster Weise gewürdigt.</p> <p>Dieser Bewertung widerspricht Novartis. Trotzdem werden mit der vorliegenden Stellungnahme weitere Analysen zum Zusatznutzen von Fingolimod entsprechend den vom IQWiG in seiner Bewertung genannten Anforderungen eingereicht.</p>	
Seite 10 Zeile 23-27  Seite 33 Zeile		<p><b>2. Population 1: Fingolimod als Eskalation bei IFN-Non-Respondern mit vollständigem und angemessenem IFN-Zyklus im Vergleich zu Glatirameracetat</b></p> <p><b>2.1 Dargestellte Daten im Dossier</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13-16  Seite 48 Zeile 21-25  Seite 51 Zeile 14-18		Für diese Population war ein Vergleich mit Glatirameracetat gefordert. Direkte Vergleichsstudien liegen hierzu nicht vor, weswegen von Novartis im Dossier ein indirekter Vergleich durchgeführt wurde. Dabei wurde aus unserer Sicht die für diesen Vergleich bestverfügbare Evidenz einbezogen. Hinsichtlich der Daten für Glatirameracetat konnte allein auf publizierte Daten zurückgegriffen werden. Originaldaten (z. B. Studienberichte oder Rohdaten) der Hersteller waren für Novartis nicht verfügbar. Novartis hat den indirekten Vergleich auf Basis der gesamten Studienpopulation durchgeführt. Begründet liegt dies darin, dass aus der verfügbaren Literatur zu Glatirameracetat keine Daten zur relevanten Subpopulation der IFN Non-Responder extrahierbar waren. Selbst wenn also eine Vorbehandlung mit Beta-Interferon bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten vorgelegen hätte, ist diese Information nicht Bestandteil der Publikation und somit für den indirekten Vergleich nicht verfügbar. Auch können bei genauerer Betrachtung derartige Daten beim Hersteller gar nicht vorliegen, da die Studieneinschlusskriterien nicht entsprechend definiert waren, oder aber Beta-Interferone	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor Beginn der Studie am Markt noch gar nicht verfügbar waren (Einführung Betaferon in Europa im Jahr 1995). Um dennoch der Forderung nach einem Vergleich mit Glatirameracetat nachzukommen, wurden Publikationen zur RRMS-Gesamtpopulation verwendet. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurden diese Ergebnisse dann mit denen der Gesamtpopulation aus den Fingolimod-Studien in Relation gesetzt. Diese indirekte Vergleichsanalyse zeigt einen signifikanten Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat (Reduktion der Schubrate um 30 % durch Fingolimod) (Tabelle 1).</p> <p><b>2.2 Bewertung durch das IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Nutzenbewertung den fehlenden Bezug zur fraglichen Subpopulation und sieht den Zusatznutzen damit formal als nicht belegt an:</p> <p><i>„Nach den vorliegenden Informationen wäre vermutlich eine Teilpopulation der Studie TRANSFORMS für den indirekten Vergleich relevant, nämlich die Population der Patienten, die bereits länger als 1 Jahr mit IFN-β vorbehandelt sind (als Operationalisierung für eine vollständige</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Vorbehandlung) und eine hohe Krankheitsaktivität gemäß den Vorgaben des zugelassenen Anwendungsgebietes haben.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>„Der pU führt an keiner Stelle im Dossier den Nachweis, dass die von ihm vorgelegten Daten (alle vorbehandelten Patienten) für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben, relevant sind.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Es ist darüber hinaus aber auch nicht plausibel, dass die dargestellten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung verwertbar sind, da Patienten, die bereits mindestens 1 Jahr mit einem IFN-β behandelt wurden, eine andere Ausgangssituation haben als behandlungsnaive Patienten.“</i></p> <p>Dass eine solche Analyse technisch gar nicht durchführbar und somit unmöglich ist, wird vom IQWiG nicht als</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Argument akzeptiert. Die von Novartis gelieferten Daten zum Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat werden daher nicht anerkannt:</p> <p><i>„Der pU bezeichnet den indirekten Vergleich mit den eingeschlossenen Studien als die bestverfügbare Evidenz. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass jede Evidenz – sowohl eine bestverfügbare als auch eine für eine Fragestellung bestmögliche Evidenz – grundsätzlich dazu geeignet sein muss, die jeweilige Fragestellung zu beantworten. Ist dies nicht gegeben, ist auch die vermeintlich bestverfügbare Evidenz für eine Fragestellung irrelevant.“</i></p> <p><b>2.3 Position Novartis und Darstellung weiterer Daten</b></p> <p>Novartis erachtet es als rechtswidrig, wenn das IQWiG Antworten auf Fragen erwartet, die aus den Zulassungsstudien nicht beantwortet werden können. Wie oben unter 1. bereits dargelegt, sind – von begründungsbedürftigen Ausnahmen abgesehen – der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>frühen Nutzenbewertung gem. § 18 Abs. 3 Kap. 5 Verfo G-BA die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Insbesondere im Hinblick auf die Vergleichstherapie kann nicht die Beurteilung an die Vorlage von Daten geknüpft werden, die Novartis nicht vorlegen kann. Vielmehr hat das IQWiG seine Bewertung auf der Grundlage der mit dem Dossier eingereichten, verfügbaren Evidenz durchzuführen (§ 7 Abs. 2 AM-NutzenV, § 18 Abs. 2 Kap. 5 Verfo G-BA). Der damit verbundene Umstand, dass das Vorliegen eines Zusatznutzens im Hinblick auf einzelne Nutzenaspekte vielleicht nicht abschließend festgestellt werden kann, wird vom Recht der frühen Nutzenbewertung hingenommen, weil die frühe Nutzenbewertung den Nutzen eines Arzneimittels bereits unmittelbar nach seiner Marktzulassung bewerten will. Der Gesetzgeber war sich dabei des Umstands bewusst, dass der Erkenntnisstand zu diesem frühen Zeitpunkt begrenzt ist, ein Problem, das den unparteiischen Vorsitzenden des G-BA, Herrn Dr. jur. Hess, ausführen ließ, dass „<i>ein abschließender Nutzenbeleg mangels ausreichender Studienlage häufig ... noch nicht erwartet werden</i>“ könne (3). Deshalb zielt die frühe</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung nicht einfach auf die Prüfung der Frage, ob ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen ist, sondern auf die Klärung, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt (§ 5 Abs. 4 AM-NutzenV). Das Recht der frühen Nutzenbewertung kennt also nicht die die Nutzenbewertungen des IQWiG in der Vergangenheit prägende Dichotomie „Nutzen belegt“ / „Nutzen nicht belegt“, sondern zielt auf eine gleitende Einordnung des Arzneimittels im Sinne eines mehr oder weniger wahrscheinlichen Zusatznutzens.</p> <p>Das IQWiG hat danach die Angaben im Dossier umfassend zu prüfen und – nach umfassender Prüfung – auf ihre Validität zu prüfen. Keinesfalls ist das IQWiG berechtigt, einen möglichen Erkenntnisgewinn aus den Angaben im Dossier von vornherein auszuschließen.</p> <p>Der durchgeführte und dargestellte indirekte Vergleich ist in unseren Augen methodisch einwandfrei und die beste Evidenz, die zur vergleichenden Bewertung von Fingolimod zu Glatirameracetat derzeit verfügbar ist. Beta-Interferone</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Glatirameracetat sind vergleichbar wirksam (4). Bei belegter Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Beta-Interferon 1a i.m. aus der TRANSFORMS-Studie war auch eine Überlegenheit von Fingolimod über Glatirameracetat wahrscheinlich, was durch die Ergebnisse von Del Santo et al., 2011 (5) bestätigt wurde. Auch hier gilt es, den Charakter der frühen Nutzenbewertung nicht außer Acht zu lassen. Aufgrund des Inkrafttretens des AMNOG zum 01.01.2011 war eine Beratung der Novartis Pharma GmbH durch den G-BA erst wenige Wochen vor der Dossiereinreichung möglich. In diesem Zusammenhang wurde dann auch die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Entspricht diese - wie im Falle von Fingolimod - nicht dem Komparator der Zulassungsstudie, gibt es für den pharmazeutischen Unternehmer keine Möglichkeit, bis zum Einreichungszeitpunkt eigene Studiendaten zu generieren. Ein Vergleich ist somit nur indirekt zu führen. Dieser kann immer nur soweit auf die relevante Population zugeschnitten werden, wie es die verfügbare Datenlage zulässt. Für Glatirameracetat liegen keine Daten zur Wirksamkeit bei IFN-Non-Respondern vor. Das ist auch</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht zu erwarten, da die Zulassung von Glatirameracetat nicht auf diese Population limitiert ist. Entweder war also in den relevanten Studien eine Vortherapie ausgeschlossen oder nicht möglich gewesen, da noch kein Interferon auf dem Markt verfügbar war.</p> <p>Von der vom IQWiG vorgeschlagenen Vorgehensweise, den indirekten Vergleich wenigstens für Novartis-eigene Studien auf die relevante Subpopulation zu reduzieren wird abgesehen. Diese Vorgehensweise wird von Novartis als methodisch nicht adäquat angesehen, denn ein Vergleich der Subpopulationen aus Novartis-Studien mit den Gesamtpopulationen aus den publizierten Studien zu Glatirameracetat und Beta-Interferonen würde völlig unterschiedliche Populationen miteinander in Relation setzen, was eine valide Bewertung der Effekte unmöglich macht. Bei den relevanten Subpopulationen aus den Novartis-Studien handelt es sich um IFN Non-Responder. Diese Subpopulation existiert, wie oben bereits dargestellt, in den Studien zu Glatirameracetat und Beta-Interferonen nicht. Die im Dossier dargestellten Daten sind somit die</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestverfügbare Evidenz zum Vergleich der Wirksamkeit von Fingolimod gegen Glatirameracetat.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Vergleichsdaten gelten für die Gesamtpopulation der RRMS-Patienten. Aus Sicht von Novartis sind die Daten aus dem indirekten Vergleich, wie er für die Gesamtpopulation durchgeführt wurde, auch für die relevante Population 1 (IFN Non-Responder mit vollständigem und angemessenem IFN-Zyklus) repräsentativ. Das lässt sich aus den Daten zum Vergleich Fingolimod gegen Beta-Interferon aus der vorgelegten Head-to-Head-Studie TRANSFORMS schließen. Die beobachtete Schubratenreduktion ist für die Gesamtpopulation (Tabelle 10) und die Population 1 (gebildet anhand der vom IQWiG vorgeschlagenen Operationalisierung, Tabelle 3) konsistent, ebenso wie für alle anderen im Dossier bzw. in dieser Stellungnahme dargestellten Populationen. Aus diesem Grund geht Novartis davon aus, dass die im Dossier dargestellten Daten aus dem indirekten Vergleich gegenüber Glatirameracetat auch auf die vom G-BA definierte</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Population 1 übertragbar sind. Daten zu unerwünschten Ereignissen in dieser Population sind in Tabelle 4 dargestellt. Es sind keine Auffälligkeiten zu verzeichnen. Hinsichtlich der grippeartigen Erkrankungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fingolimod gegenüber Beta-Interferon.</p> <p>Die sequentielle Betrachtung ist eine weitere Herangehensweise an die Fragestellung, ob Fingolimod für IFN-Non-Responder eine geeignete Therapiealternative darstellt. Aus einer Extension zur aktiv-kontrollierten Studie TRANSFORMS sind Daten verfügbar, die das Therapieansprechen unter Beta-Interferon-Behandlung und anschließender Fingolimod-Behandlung sequentiell vergleichen. Patienten, die in der Hauptphase der Studie Beta-Interferon erhalten haben, konnten nach Ende dieser Phase auf eine Behandlung mit Fingolimod wechseln. Die Schubrate wurde bei diesen Patienten durch die Umstellung auf Fingolimod um 30 % signifikant (<math>p &lt; 0,05</math>) gesenkt. Zudem steigerte die Therapieumstellung die absolute und relative Anzahl der Patienten ohne neue bzw.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>neu vergrößerte T2-Läsionen und reduzierte die Anzahl der Patienten mit (schwerwiegenden) Nebenwirkungen (6). In Zusammenschau dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass die im indirekten Vergleich beobachtete Schubratenreduktion in der Gesamtpopulation ebenso für die geforderte Population 1 gilt, und somit eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ im Sinne der Definition des erheblichen Zusatznutzens gezeigt werden konnte.</p>	
		<p><b>2.4 Vorgeschlagene Änderung</b> Anerkennung des Belegs eines erheblichen Zusatznutzens von Fingolimod. Dieser wird mit den im Dossier vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich begründet, die einen signifikanten Vorteil von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat hinsichtlich der Schubratenreduktion zeigen.</p>	<p><b>Patientenpopulation a): Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit INF-β (1a oder 1b) angesprochen haben.</b> - <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,</b>  - <b>indirekter Vergleich -</b>  Da direkt vergleichende Studien zwischen Fingolimod und Glatirameracetat nicht vorliegen, hat der pharmazeutische Unternehmer in dem der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Nutzenbewertung zugrunde liegenden Dossier einen indirekten Vergleich vorgenommen. In diesem indirekten Vergleich ist die Vorbehandlung mit Beta-Interferonen nicht abgebildet, die allerdings die grundlegende Voraussetzung sowohl in der Zulassung als auch in der sich darauf beziehenden zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der pharmazeutische Unternehmer bezieht seine Auswertungen somit nicht auf die relevante Patientenpopulation a), da er überwiegend nicht mit Beta-Interferonen therapierte Patienten einbezieht. Der indirekte Vergleich und die mit ihm ausgewiesenen Ergebnisse sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auch die im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine neue Auswertung seiner im Dossier im Modul 5 bereits dargelegten Daten zur TRANSFORMS-Studie vorgebracht. Er folgte damit der Abgrenzung der Patientenpopulation a) und b) durch das Merkmal

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>„Vorbehandlung mit Beta-Interferonen (INF-β), ausreichend therapiert versus nicht ausreichend therapiert“, das sowohl durch die Zulassung als auch durch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben ist. Für die Patientenpopulation a) legte der pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Auswertung zu den Endpunkten jährliche Schubrate und Nebenwirkungen vor. Eine über diese Endpunkte hinausgehende Auswertung zu weiteren relevanten Endpunkten der TRANSFORMS-Studie für die Patientenpopulationen a) und b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>Auch eine aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bestverfügbare Evidenz muss Mindestanforderungen an eine geeignete Evidenz erfüllen, um für die Nutzenbewertung nach 35 a SGB V berücksichtigt zu werden.</p>
Seite 32 Zeile 3-		<p><b>3. Population 2: Fingolimod bei IFN-Non-Respondern nach unvollständigem IFN-Zyklus</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6  Seite 10 12-17		<p><b>3.1 Dargestellte Daten im Dossier</b></p> <p>Novartis hat mit dem G-BA ein Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geführt. In diesem Zusammenhang wurde vom G-BA auch die oben definierte Aufteilung in drei Populationen vorgenommen. Nach den mündlichen Ausführungen des GBA im Beratungsgespräch sollte die Abgrenzung der Populationen 1 und 2 über die Therapietreue erfolgen. Demnach besteht die Population 2 aus nicht-therapietreuen IFN Non-Respondern (<i>„Für Patienten, die noch keine <b>ausreichende Therapie mit Beta-Interferon erhalten haben, Beta-Interferon 1a oder 1b</b>“</i>), also aus Patienten die das verordnete Arzneimittel z. B. weniger häufig als in Fach- und Gebrauchsinformation empfohlen einnehmen.</p> <p>Die verfügbare Datenbasis aus der Phase III-Studie bietet keine Möglichkeit, dieses Kriterium abzufragen. Novartis hat daher Daten für alle IFN Non-Responder, einschließlich der Patienten aus Population 2 mit unvollständigem IFN-Zyklus, vorgelegt. Der Zulassungstext unterscheidet generell zwei verschiedene Möglichkeiten, wie ein Non-Responder aufgrund der Krankheitsaktivität identifiziert</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden kann. Möglichkeit I bezieht sich auf die Schubrate und Läsionszahl, Möglichkeit II auf die Veränderung der Schubrate. Diese beiden Möglichkeiten wurden getrennt aus den Studiendaten abgefragt und getrennt dargestellt.</p> <p><b>3.2 Bewertung durch das IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG forderte abweichend davon die Unterscheidung über die Therapiedauer anstelle der Therapietreue:</p> <p><i>„Eine mangelnde Therapietreue ist kein angemessenes Kriterium dafür, ob ein Patient eine vollständige Therapie erhalten hat oder nicht. Angemessene Kriterien sind die Dauer der Vorbehandlung mit IFN-β sowie die Dosierung während der Vorbehandlung.“</i></p> <p>Aufgrund der unterschiedlich definierten Patientenpopulationen stellt das IQWiG fest, dass im Dossier keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden. Fingolimod wurde in dieser Patientenpopulation vom IQWiG kein Zusatznutzen zugesprochen. Die Forderung, die Populationen 1 und 2 über die Therapiedauer zu unterscheiden, wurde Novartis</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erst mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung bekannt. Das IQWiG bemängelte außerdem die getrennte Betrachtung zweier Teilpopulationen im Dossier je nach Darstellung der Krankheitsaktivität (wie im Zulassungstext vorgegeben).</p> <p><i>„Hinzu kommt, dass der pU die Patienten mit IFN-<math>\beta</math>-Vorbehandlung aus der Studie unangemessen nach der Art der Krankheitsaktivität in zwei Teilpopulationen aufteilt, die aufgrund von Überschneidungen nicht zusammengefasst werden können. Aus diesen Gründen können die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung).“</i></p> <p><b>3.3 Position Novartis und Darstellung weiterer Daten</b></p> <p>Novartis geht weiterhin davon aus, dass die Unterscheidung der beiden Populationen aufgrund der Therapietreue eine mögliche Option darstellt, um der vom G-BA vorgegebenen getrennten Betrachtung einzelner</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Subpopulationen zu entsprechen. Bezüglich der vom IQWiG vertretenen Auffassung, dass die gebildeten Subpopulationen IFN Non-Responder I und II gemeinsam hätten ausgewertet werden müssen, steht Novartis auf dem Standpunkt, dass auch hier das IQWiG zunächst eine Bewertung auf Grundlage der im Dossier dargestellten Daten hätte vornehmen müssen. Im Rahmen der Bewertung hätte es dann ggf. berücksichtigen können, dass eine gemeinsame Auswertung eine andere, aus Sicht des IQWiG höhere, Ergebnissicherheit geschaffen hätte.</p> <p>Um den ergänzenden Anforderungen des IQWiG gleichfalls gerecht zu werden, wurden die im Dossier vorgelegten Auswertungen für diese Stellungnahme ergänzend mit der Therapiedauer als Unterscheidungskriterium gerechnet.</p> <p>Die Charakteristika der Population 2 sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Schubratenreduktion sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Wie oben zitiert, bemängelte das IQWiG, dass „die Patienten mit IFN-<math>\beta</math>-Vorbehandlung aus der Studie unangemessen nach der Art der Krankheitsaktivität in zwei Teilpopulationen [...] [aufgeteilt</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden], die aufgrund von Überschneidungen nicht zusammengefasst werden können“. In der nun gemäß IQWiG-Anforderungen vorliegenden Analyse wurden diese unterschiedlichen Arten der Krankheitsaktivität gepoolt ausgewertet.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen ebenfalls eine klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion der Schubraten um 60 % und sind sowohl mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation als auch mit den im Dossier vorgelegten Daten zur gesamten Gruppe der IFN Non-Responder konsistent. Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon kann damit für die Population 2 (IFN Non-Responder mit unvollständigem IFN-Zyklus) gezeigt werden. Daten zu unerwünschten Ereignissen in dieser Population sind in Tabelle 7 dargestellt. Es sind keine Auffälligkeiten zu verzeichnen. Hinsichtlich der grippeartigen Erkrankungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fingolimod.</p> <p>Grundsätzlich führt die Forderung nach Darstellung von Subpopulationen zu einer Verringerung der Fallzahl. Im vorliegenden Fall wird die Fallzahl von N=860 in der</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtpopulation der TRANSFORMS Studie auf n=118 in der Population 2 reduziert. Allein durch eine Aufteilung einer Studienpopulation in eine entsprechend große Zahl Subpopulationen ist es aus rein statistischen Gründen nicht mehr möglich, einen Effekt des Medikaments signifikant zu bestätigen. Dies führt zu einer massiven Fehleinschätzung der Wirksamkeit des Medikaments. Die Forderung nach Bildung von Subpopulationen muss äußerst kritisch betrachtet werden und ist hinsichtlich einer Entscheidung über den Zusatznutzen nicht angemessen. Dem Charakter einer frühen Nutzenbewertung muss auch in diesem Punkt Rechnung getragen werden. Es ist dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung nicht möglich, für jede denkbare, der Zulassungsindikation unterfallende Subpopulation aussagekräftige Daten zu liefern. Die in der Fachinformation genannten Populationen ergeben sich meist erst spät im Entwicklungsprozess, die genaue Definition ist erst mit Zulassung bzw. im Verlauf des AMNOG-Prozesses klar.</p> <p>Insgesamt stellt die klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion der Schubraten um 60 % eine</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		„Abschwächung schwerwiegender Symptome“ im Sinne der Definition des erheblichen Zusatznutzens dar.	
		<p><b>3.4 Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Anerkennung des Belegs eines erheblichen Zusatznutzens von Fingolimod für die Population 2 (IFN Non-Responder mit unvollständigem IFN-Zyklus). Dieser wird mit den mit der Stellungnahme neu vorgelegten, ergänzenden Daten begründet, die einen signifikanten Vorteil von Fingolimod gegenüber Beta-Interferon hinsichtlich der „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ (Schubratenreduktion) im Sinne der Definition des erheblichen Zusatznutzens zeigen.</p>	<p><b>Patientenpopulation b): Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit INF-β (1a oder 1b) erhalten haben.</b></p> <p><b>- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie -</b></p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene direkte Vergleich zwischen Fingolimod und Beta-Interferon bildet die relevante Patientenpopulation nicht ab, da die ausgewertete Patientenpopulation zum größten Teil Patienten umfasst, die schon ein Jahr oder länger mit INF-β (1a oder 1b) therapiert worden sind. Diese Patienten sind somit ausreichend therapiert und nicht der Patientenpopulation b) zuzurechnen. Der direkte Vergleich und die mit</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>ihm ausgewiesenen Ergebnisse sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><b>Zusätzliche Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren zu Patientenpopulation b)</b></p> <p>Auch die im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine neue Auswertung seiner im Dossier im Modul 5 bereits dargelegten Daten zur TRANSFORMS-Studie vorgebracht. Er folgte damit der Abgrenzung der Patientenpopulation a) und b) durch das Merkmal „Vorbehandlung mit Beta-Interferonen (INF-β), ausreichend therapiert versus nicht ausreichend therapiert“, das sowohl durch die Zulassung als auch durch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben ist. Für die Patientenpopulation b) legte der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			pharmazeutische Unternehmer lediglich eine Auswertung zu den Endpunkten jährliche Schubrate und Nebenwirkungen vor. Eine über diese Endpunkte hinausgehende Auswertung zu weiteren relevanten Endpunkten der TRANSFORMS-Studie für die Patientenpopulationen a) und b) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.1.1.1.1. eile 26</p> <p>1.1.1.1.1. eile 25-35</p> <p>Seite 34</p> <p>Zeile 14-20</p>		<p><b>4. Population 3: Fingolimod bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS in Vergleich zu Beta-Interferon 1a i.m.</b></p> <p><b>4.1 Dargestellte Daten im Dossier</b> Für die Population 3 (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) wurden von Novartis Daten zu einer Vielzahl von Endpunkten im Dossier vorgelegt.</p> <p><b>4.2 Bewertung durch das IQWiG</b> Vom IQWiG wurde für diese Subpopulation lediglich ein geringer Zusatznutzen von Fingolimod beim Endpunkt grippeähnliche Symptome, basierend auf der aktiv-kontrollierten Studie TRANSFORMS, zuerkannt. Die Evidenz wurde dabei insgesamt von einem ‚Hinweis‘ auf einen ‚Anhaltspunkt‘ herabgestuft, da aufgrund der geringen Patientenzahl von n=57 die Schätzungen nach Maßgabe des IQWiG unpräzise seien. Wirksamkeitsdaten in dieser Population wurden nicht beachtet:</p> <p><i>„Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>zu Patienten mit rasch fortschreitender RRMS ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β. Dieser Anhaltspunkt ergibt sich aus dem Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome (nicht schwerwiegende Nebenwirkung) unter Berücksichtigung der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten (insbesondere Schübe und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), da aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise sind. Darüber hinaus besteht auch aufgrund der beschriebenen Problematik der Abgrenzung der Patientengruppe gemäß Zulassung eine höhere Unsicherheit. Diese unsichere Datenlage führt insgesamt zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.“</i></p> <p>Das IQWiG hatte außerdem angemerkt, dass prinzipiell nicht nur therapienaive Patienten eingeschlossen werden müssten:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>„Darüber hinaus schließt der pU nur therapienaive Patienten ein, was von der Zulassung nicht vorgegeben ist. In Anbetracht dessen, dass Angaben zur Behinderungsprogression fehlen, lässt sich durch die Einschränkung auf therapienaive Patienten ggf. eine bessere Abgrenzung der Patienten mit tatsächlich vorliegender rasch fortschreitender schwerer RRMS erzielen, da bei diesen Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung 2 Schübe und 1 Läsion im MRT aufgetreten sein müssen“.</i></p> <p><b>4.3 Position Novartis und Darstellung weiterer Daten</b></p> <p>Novartis stimmt mit der Bewertung des IQWiG nicht überein. Die aktiv-kontrollierte Studie TRANSFORMS zeigte eine Schubratenreduktion von 52% gegenüber Beta-Interferon 1a i.m. in der gesamten Studienpopulation. In der FREEDOMS kontrollierten Studie mit größerer Fallzahl in dieser Population 3 (n=85) war die Schubratensenkung für die Gesamtpopulation und die Subpopulation 3 konsistent</p>	<p><b>Patientenpopulation c): Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose:</b></p> <p><b>- Zusätzliche Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren-</b></p> <p>Die Patientenpopulation c) umfasst nach Zulassung und zweckmäßiger Vergleichstherapie sowohl vortherapierte als auch therapienaive Patienten. In seinem Dossier bezog der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>signifikant (Tabelle 12).</p> <p>Das IQWiG hatte angemerkt, dass „<i>der pU nur therapienaive Patienten ein(schließt), was von der Zulassung nicht vorgegeben ist.</i>“ Wird die Population 3 abweichend von der Darstellung vom Dossier unabhängig von deren Vorbehandlung betrachtet, zeigt sich eine signifikante Senkung der Schubrate um 52 %. Diese Daten wurden im EPAR veröffentlicht (2) (Tabelle 8).</p> <p>Insgesamt gesehen resultiert das Vorgehen, nur die (zum Planungszeitpunkt der Studie noch unbekannt) Label-Population anzuerkennen, regelhaft in sehr kleinen Patientengruppen (in diesem Fall n=57), was dazu führt, dass ein über die gesamte Studienpopulation einheitlich und konsistent zu beobachtender Effekt in einer kleinen Subpopulation nicht mehr statistisch signifikant ist. Dies darf indessen nicht dazu führen, dass dieser Effekt in der frühen Nutzenbewertung völlig unberücksichtigt bleibt. Rechtlich folgt dies aus der Regelung in § 5 Abs. 4 AM-NutzenV, dass im Dossier „<i>unter Angabe der Aussagekraft</i></p>	<p>pharmazeutische Unternehmer in diese Population ausschließlich therapienaive Patienten ein. Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner erneuten Auswertung zur Patientenpopulation c) lediglich die Ergebnisse für die Endpunkte jährliche Schubrate und Nebenwirkungen dargelegt; die entsprechende Datengrundlage fehlt in der Darstellung. Eine über die Abgrenzung der Patientenpopulationen hinausgehende Auswertung zu weiteren relevanten Endpunkten der TRANSFORMS-Studie durch den pharmazeutischen Unternehmer wurde somit auch für die Patientenpopulationen c) nicht dargelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>der Nachweise darzulegen (ist), mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt</i>“. Die Aussagekraft der Nachweise lässt sich nach den Klassifizierungen der evidenzbasierten Medizin angeben, das <i>Ausmaß</i> des ZN kategorisiert die AM-NutzenV in § 5 Abs. 7 selbst (erheblich, beträchtlich, gering etc). Indem der Normgeber die für Medizinstatistiker zunächst überraschende Kategorie der <i>Wahrscheinlichkeit</i> eines Zusatznutzens einführt, zeigt er, dass es aus seiner Sicht ein „mehr oder weniger“ signifikant geben kann. Dem Normsetzer war nämlich bewusst, dass die frühe Nutzenbewertung zu einem frühen Zeitpunkt stattfindet, in dem das Vorliegen verschiedener Nutzenaspekte noch nicht statistisch signifikant geklärt sein wird. Daher wurde die Aufgabe der frühen Nutzenbewertung auch häufig nicht als <i>Nutzenbewertung</i>, sondern als „<i>Nutzenprognose</i>“ bezeichnet (so z.B. Prof. Huster (7)). Für einen bestimmten Zusatznutzen eines Arzneimittels kann zu diesem Zeitpunkt anhand der vorliegenden Studiendaten also vielleicht ein Trend erkennbar sein, ohne dass der Zusatznutzen signifikant belegt ist. In dieser Situation ist das Bestehen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eines Zusatznutzens nicht belegt (=100% wahrscheinlich), aber z.B. „überwiegend wahrscheinlich“. Für die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Zusatznutzens sind daher auch p-Werte &gt;0,05 relevant. Dies gilt insbesondere dann, wenn die fehlende Signifikanz offensichtlich auf die Größe der untersuchten Patientengruppe zurückzuführen ist.</p> <p>Die offensichtliche Divergenz zwischen Zulassung und früher Nutzenbewertung – Studiendaten führen zur Zulassung, werden aber in der frühen Nutzenbewertung nicht akzeptiert – sollte bereits bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und spätestens bei der Dossierbewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden müssen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.1.1.1.1.		<p><b>4.4 Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Aufhebung der Herabstufung auf einen Anhaltspunkt und Anerkennung des Belegs eines erheblichen Zusatznutzens von Fingolimod. Dieser folgt aus den in der Stellungnahme aufgeführten Daten zur Schubratenreduktion in der Population 3 gemäß EPAR begründet, die einen signifikanten Vorteil von Fingolimod gegenüber Beta-Interferon im Sinne der Definition des erheblichen Zusatznutzens zeigen, nämlich der. „Abschwächung schwerwiegender Symptome“.</p>	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Dossierauswertungen für diese Patientenpopulation konnten für die Nutzenbewertung verwertet werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Begrenzung der Patientenpopulation auf therapienaive Patienten, führt u.a. sowohl im Fingolimod-Arm (27 Patienten) als auch im INF-β-Arm (30 Patienten) zu einer kleineren Patientenanzahl. In dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu Fingolimod wird als Merkmal dieser Patientenpopulation c) neben der Schubanzahl und der im MRT des Gehirns nachgewiesenen Läsionen zusätzlich auch auf eine vorhandene Behinderungsprogression abgestellt. Angaben zu einer im Vorjahr vorliegenden Behinderungsprogression der Patienten wurden zu Studienbeginn in der TRANSFORMS-Studie jedoch nicht erhoben und im Dossier nicht dargestellt. Für die im Nutzenbewertungsbericht zu Fingolimod als relevant bewerteten Endpunkten konnte nur für die Nebenwirkungen der grippeartigen Symptome ein</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Fingolimods gezeigt werden. Die grippeartigen Symptome zählen nicht zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und sind in ihrer Abgrenzung zu anderen Krankheitssymptomen unspezifisch.</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen zur Datenlage, der geringen Patientenanzahl und der in Bezug auf das Merkmal Behinderungsprogression fehlenden Abgrenzung der Patientenpopulation c) sowie Hinweisen auf ein erhöhtes kardiales Risiko, auch für die Gesamtpopulation der Patienten (siehe Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012, Novartis Pharma GmbH) sind die Ergebnisse mit einer größeren Unsicherheit behaftet. In der der Gesamtschau ergibt sich somit lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeartiger Symptome.</p>
Seite 24 Zeile 15-18		<b>5. Spezifische methodische Aspekte – Nachweisbarkeit eines Vorteils einer oralen Therapie im Vergleich zu einer injizierbaren Therapie</b>	<b>Orale Therapie von Fingolimod</b> Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. auch Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Abgesehen von der klinischen Wirksamkeit ist ein wesentlicher Vorteil von Fingolimod die orale Anwendung. Dieser Aspekt lässt sich aber innerhalb der Zulassungsstudie nicht abbilden, da eine Verblindung beim Vergleich einer oralen mit einer injizierbaren Therapie nur im „Double Dummy Design“ gewährleistet ist (alle Patienten erhalten Injektion und Tablette, je nach Studienarm eines von beiden als Placebo zum aktiven Arzneimittel). Das IQWiG hat diese Problematik erkannt und im Bewertungsbericht angemerkt.</p> <p>Es ist jedoch – auch ohne randomisierte Evidenz – offensichtlich, dass die typischen Nachteile einer i.m.-applizierten Therapie, wie z. B. Reaktionen an der Einstichstelle, bei einer oralen Therapie nicht auftreten. Die Patientenpräferenz und die daraus resultierende Lebensqualität und Therapietreue ist eine typische Fragestellung der Phase IV-Forschung nach der Zulassung. Diese Ergebnisse können zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung naturgemäß noch nicht vorliegen.</p>	Dossier nicht dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden.

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das IQWiG hat diese Problematik erkannt und im Bewertungsbericht angemerkt:</p> <p><i>„Mögliche Vorteile, die sich durch die Art der Applikation (orale Gabe vs. intramuskuläre Applikation) ergeben könnten, bilden sich in den Ergebnissen nicht ab. Es ist allerdings auch fraglich, ob bei der mittels Double-Dummy-Technik erfolgten Verblindung in der Studie TRANSFORMS überhaupt möglich ist.“</i></p> <p>Dieser offensichtliche Zusatznutzen findet im Dossier aus methodischen Gründen keinerlei Anerkennung, darf aber aufgrund der hohen Relevanz, die dieser Vorteil in der Anwendung für die Patienten hat, in der Gesamtbewertung nicht ungeachtet bleiben. Auch hier ist der rechtliche Hintergrund zu beachten, dass in der frühen Nutzenbewertung nicht nur ein nachgewiesener Zusatznutzen anzuerkennen ist, sondern auch ein möglicher, der sodann im Hinblick auf das Ausmaß seines Vorliegens zu quantifizieren ist (näher oben unter 4.3)).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Novartis ist bestrebt, diesen wie auch weitere patientenrelevante Aspekte (z. B. die Verringerung von Depressionen und Hautreaktionen) durch eine Vielzahl an Studien und Datenerhebungen in der Routine-Anwendung zu untersuchen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Anerkennung eines patientenrelevanten Zusatznutzens von Fingolimod auch aufgrund der oralen Darreichungsform.</p>	

## Anhang

### Population 1:

**Tabelle 1: Jährliche Schubrate im indirekten Vergleich gegen Glatirameracetat**

ARR ratio Glatirameracetat vs. Fingolimod 0,5 mg (95 %-KI)	1,411 (1,125; 1,768)
Quelle: vorgelegtes Dossier zu Fingolimod	
ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)	

**Tabelle 2: Charakterisierung der IFN Non-Responder mit mindestens 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 1)**

	N	Alter (Jahre) (M ± SD)	Geschlecht w / m (%)	Dauer Erkrankung seit 1. Symptom (Jahre) (M ± SD)	Baseline EDSS (M ± SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren (M ± SD)	Teilnehmer ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen n / N (%)	Teilnehmer ohne Vorbehandlung n (%)
TRANSFORMS								
IFN Non-Responder (≥ 1Jahr IFN)								
Fingolimod 0,5 mg	122	37,5 ± 8,72	73,0 / 27,0	9,0 ± 5,39	2,4 ± 1,33	2,6 ± 3,62	122/87 (71,3%)	0
IFN-beta 1a i.m.	97	37,9 ± 7,69	63,9 / 36,1	9,7 ± 6,14	2,4 ± 1,26	2,3 ± 1,24	97/67 (69,1%)	0
Quelle: neue Zusatzauswertung (8)								

**Tabelle 3: Jährliche Schubrate für IFN Non-Responder mit mindestens 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 1)**

	Fingolimod 0,5 mg N=429	IFN-beta 1a i.m. N=431
IFN Non-Responder (≥ 1Jahr IFN)	n=122	n=97
Jährliche Schubrate (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,198 (0,132; 0,297)	0,457 (0,333; 0,626)
ARR ratio (95 %-KI) geg IFN <sup>b</sup>	0,423 (0,253; 0,707) p=0,001	
<p>a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet</p> <p>b: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet, nach Baseline EDSS (≤ 3,5; &gt; 3,5) adjustiert</p> <p>ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)</p>		
Quelle: neue Zusatzauswertung (8)		

**Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse der IFN Non-Responder mit mindestens 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 1)**

TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg	IFN-beta 1a i.m.	RR	95 %-KI
IFN Non-Responder $\geq$ 1Jahr IFN)	N=122	N=97		
Anzahl Patienten n (%) mit				
UEs	104 (85,2 %)	87 (89,7 %)	0,95	(0,86; 1,05)
SUEs	9 (7,4 %)	5 (5,2 %)	1,43	(0,50; 4,13)
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UEs	6 (4,9 %)	2 (2,1 %)	2,39	(0,49; 11,56)
Anzahl Patienten n (%) mit:				
Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen	4 (3,3 %)	3 (3,1 %)	1,06	(0,24; 4,62)
Infektionen	66 (54,1 %)	53 (54,6 %)	0,99	(0,78; 1,26)
Makulaödeme	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	n.b.	n.b.
Grippeartige Erkrankungen	5 (4,1 %)	24 (24,7 %)	0,17	(0,07; 0,42)
n.b.: nicht bestimmbar				
Quelle: neue Zusatzauswertung (8)				

**Population 2:**

**Tabelle 5: Charakterisierung der IFN Non-Responder mit weniger als 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 2)**

	N	Alter (Jahre) (M ± SD)	Geschlecht w /m (%)	Dauer Erkrankung seit 1. Symptom (Jahre) (M ± SD)	Baseline EDSS (M ± SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren (M ± SD)	Teilnehmer ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen n / N (%)	Teilnehmer ohne Vorbehandlung n (%)
IFN Non-Responder (< 1Jahr IFN)								
Fingolimod 0,5 mg	60	37,0 ± 9,70	73,3 / 26,7	7,7 ± 6,34	2,5 ± 1,36	2,2 ± 1,32	39/60 (65,0%)	0
IFN-beta 1a i.m.	58	36,9 ± 8,92	69,0 / 31,0	7,7 ± 6,58	2,4 ± 1,17	2,2 ± 0,95	32/57 (56,1%)	0

Quelle: neue Zusatzauswertung (8)

**Tabelle 6: Jährliche Schubrate für IFN Non-Responder mit weniger als 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 2)**

	Fingolimod 0,5 mg N=429	IFN-beta 1a i.m. N=431
IFN Non-Responder (< 1Jahr IFN)	n=60	n=58
Jährliche Schubrate (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,237 (0,133; 0,421)	0,601 (0,395; 0,915)
ARR ratio (95 %-KI) geg IFN <sup>b</sup>	0,382 (0,187; 0,779) p=0,008	
<p>a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet</p> <p>b: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet, nach Baseline EDSS (<math>\leq 3,5</math>; <math>&gt; 3,5</math>) adjustiert</p> <p>ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)</p>		
Quelle: neue Zusatzauswertung (8)		

**Tabelle 7: Unerwünschte Ereignisse der IFN Non-Responder weniger als 1 Jahr IFN Vorbehandlung (Population 2)**

TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg	IFN-beta 1a i.m.	RR	95 %-KI
IFN Non-Responder (< 1Jahr IFN)	N=60	N=58		
Anzahl Patienten n (%) mit				
UEs	54 (90,0 %)	51 (87,9 %)	1,02	(0,90; 1,16)
SUEs	6 (10,0 %)	3 (5,2 %)	1,93	(0,51; 7,37)
Behandlungsabbrüchen aufgrund von UEs	2 (3,3 %)	3 (5,2 %)	0,64	(0,11; 3,72)
Anzahl Patienten n (%) mit:				
Bradykardie, AV-Überleitungsstörungen	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)	n.b.	n.b.
Infektionen	34 (56,7 %)	32 (55,2 %)	1,03	(0,75; 1,42)
Makulaödeme	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)	n.b.	n.b.
Grippeartige Erkrankungen	1 (1,7 %)	17 (29,3 %)	0,06	(0,01; 0,41)
n.a.: nicht bestimmbar				
Quelle: neue Zusatzauswertung (8)				

### Population 3:

**Tabelle 8: Jährliche Schubrate für Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS unabhängig von der Vorbehandlung – Population 3 (aus EPAR)**

	Fingolimod 0,5 mg N=429	IFN-beta 1a i.m. N=431
Patienten mit schnell fortschr. schwerer RRMS	n=56	n=65
Anzahl Patienten mit bestätigtem Schub	12	23
ARR ratio geg IFN <sup>a</sup>	0,48 (0,24; 0,94) p=0,033	
a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)		
Quelle: EPAR (2)		

**Tabelle 9: Charakterisierung der TRANSFORMS-Population**

	N	Alter (Jahre) (M ± SD)	Geschlecht w / m (%)	Dauer Erkrankung seit 1. Symptom (Jahre) (M ± SD)	Baseline EDSS (M ± SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren (M ± SD)	Teilnehmer ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen n / N (%)	Teilnehmer ohne Vor- behand- lung n (%)
ITT								
Fingolimod 0,5 mg	431	36,7 ± 8,81	65,4 / 34,6	7,5 ± 6,20	2,2 ± 1,33	2,3 ± 2,20	288/427 (67,4%)	184 (42,7)
IFN-beta 1a i.m.	435	36,0 ± 8,29	67,8 / 32,2	7,4 ± 6,33	2,2 ± 1,26	2,3 ± 1,22	268/425 (63,1%)	186 (42,8)
Population 3								
Fingolimod 0,5 mg	27	31,4 ± 8,52	74,1 / 25,9	3,7 ± 3,31	1,8 ± 0,96	2,6 ± 0,69	27/ 27 (100%)	27 (100)
IFN-beta 1a i.m.	30	34,8 ± 7,15	76,7 / 23,3	4,0 ± 5,16	2,0 ± 1,46	2,6 ± 0,76	30/30 (100%)	30 (100)
Quelle: vorgelegtes Dossier zu Fingolimod								

**Tabelle 10**                      **Jährliche Schubrate TRANSFORMS**

	Fingolimod 0,5 mg	IFN-beta 1a i.m.
ITT	N=429	N=431
Jährliche Schubrate (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,161 (0,122; 0,212)	0,331 (0,262; 0,417)
ARR ratio (95 %-KI) geg IFN <sup>a</sup>	0,484 (0,367; 0,639)	
	p<0,001	
Population 3	N=27	N=30
ARR ratio (95 %-KI) geg IFN <sup>b</sup>	0,746 (0,238; 2,333)	
	p=0,614	
<p>a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet, nach Land, Schubzahl vor Studienbeginn und EDSS zu Studienbeginn adjustiert</p> <p>b: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet</p> <p>ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)</p> <p>Quelle: vorgelegtes Dossier zu Fingolimod</p>		

**Tabelle 11 Charakterisierung FREEDOMS-Population**

	N	Alter (Jahre) (M ± SD)	Geschlecht w / m (%)	Dauer Erkrankung seit 1. Symptom (Jahre) (M ± SD)	Baseline EDSS (M ± SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren (M ± SD)	Teilnehmer ohne Gd-anreichernde T1 Läsionen n / N (%)	Teilnehmer ohne Vor- behand- lung n (%)
ITT								
Fingolimod 0,5 mg	425	36,6 ± 8,77	69,6 / 30,4	8,0 ± 6,60	2,3 ± 1,29	2,1 ± 1,13	263/424 (62,0%)	244 (57,4)
Placebo	418	37,2 ± 8,60	71,3 / 28,7	8,1 ± 6,35	2,5 ± 1,29	2,2 ± 1,19	262/416 (63,0%)	249 (59,6)
Population 3								
Fingolimod 0,5 mg	48	31,8 ± 7,38	68,8 / 31,3	3,5 ± 3,83	2,2 ± 1,21	2,9 ± 0,99	48 / 48 (100,0%)	48 (100)
Placebo	37	32,4 ± 7,98	64,9 / 35,1	5,4 ± 6,18	2,1 ± 1,04	2,6 ± 0,86	37 /37 (100,0%)	37 (100)
Quelle: vorgelegtes Dossier zu Fingolimod								

**Tabelle 12**                      **Jährliche Schubrate (FREEDOMS)**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
ITT	N=425	N=418
Jährliche Schubrate (95 %-KI) <sup>a</sup>	0,184 (0,152; 0,223)	0,398 (0,339; 0,467)
ARR ratio (95 %-KI) geg Placebo <sup>a</sup>	0,462 (0,373; 0,571)	
	p<0,001	
Population 3	N=48	N=37
Jährliche Schubrate (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,243 (0,150; 0,395)	0,739 (0,491; 1,111)
ARR ratio (95 %-KI) geg Placebo <sup>b</sup>	0,329 (0,175; 0,620)	
	p<0,001	
<p>a: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet, nach Land, Schubzahl vor Studienbeginn und EDSS zu Studienbeginn adjustiert</p> <p>b: Effektschätzer und p-Werte wurden mithilfe des negativen Binomialregressionsmodells berechnet</p> <p>ARR: annualized relapse rate (jährliche Schubrate)</p> <p>Quelle: vorgelegtes Dossier zu Fingolimod</p>		

## Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya<sup>®</sup>. Novartis Pharma 2011 December
- (2) European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report Gilenya<sup>®</sup>. 2011 Feb 17. Report No.: EMA/108602/2011.
- (3) Hess R. Die frühe Nutzenbewertung und ihre rechtliche Herausforderung. Gesundheitsrecht 2011;10(2):65-9.
- (4) Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol 2008 Oct;255(10):1449-63.
- (5) Del Santo F, Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2011 Nov 5.
- (6) Cohen J, Montalban X, Pelletier J, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, et al. Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon  $\beta$ -1a: results from the TRANSFORMS extension study (Poster). P827 2010.
- (7) Huster S. Rechtsfragen der frühen Nutzenbewertung. Gesundheitsrecht 2011;10(2):76-82.
- (8) Novartis Pharma GmbH. Zusatzauswertungen FREEDOMS und TRANSFORMS gemäß IQWiG Nutzenbewertung. 2012 Feb 3.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pro Zeiteinheit) auch dann einschloss, wenn sie bereits vorbehandelt wurden (vorwiegend mit IFN-<math>\beta</math>), wäre es wünschenswert gewesen, vollständige Informationen über die Vorbehandlung (z. B. Sequenz, Dauer und Dosierung, Response) zu erheben und in ihrem Einfluss auf das Behandlungsergebnis unter Therapie mit Fingolimod versus IFN-<math>\beta</math> zu analysieren.</p> <p>Laut Aussagen des pU (S. 56, Dossier 4A) waren in den Studienprotokollen von TRANSFORMS und FREEDOMS keine <i>A-priori</i>-Subgruppenanalysen geplant.</p> <p>Die <i>A-priori</i>-Definition mindestens folgender (distinkter) aussagefähiger Subgruppen wäre wünschenswert gewesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsschwere,</li> <li>• Subgruppen unterschiedlicher Krankheitsaktivität und -verläufe,</li> <li>• Subgruppen nach Art und Vollständigkeit der Vorbehandlung,</li> <li>• Subgruppen nach Erfolg der Vorbehandlung (response bzw. non-response).</li> </ul> <p>Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn sich die in der Zulassung genannten Kriterien weitaus</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besser durch Informationen in den Zulassungsstudien (und <i>vice versa</i>) abbilden ließen. Bereits für andere Immunsuppressiva, die in der Eskalationstherapie der MS eingesetzt werden, wie Mitoxantron und Natalizumab, gilt, dass die klinischen Prüfungen nicht an den Patienten durchgeführt wurden, für die sie zugelassen wurden (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzenbewertung – Fingolimod, Seiten 3–7	AkdÄ	<p><b><u>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA</u></b></p> <p>Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für folgende Populationen wird sich angeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-β bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) und keiner vollständigen Vorbehandlung mit IFN-β,</li> <li>• IFN-β bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.</li> </ul> <p>Für Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochaktiver RRMS und vollständiger Vorbehandlung mit IFN-β erfolgte die Nutzenbewertung gegenüber Glatirameracetat.</li> </ul> <p>Die formalen Voraussetzungen für die Auswahl von Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtlichen Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(§ 6 Abs. 3 VerfO, § 6 AM-NutzenV) sind erfüllt. Glatirameracetat ist eine der möglichen und empfohlenen Therapieoptionen bei dieser Patientengruppe (3;4).	
		In der beschriebenen Patientenpopulation kommt neben der Umstellung auf Glatirameracetat ebenso eine Eskalationstherapie mittels Umstellung auf Natalizumab infrage (3;4). Ob der Wechsel auf Natalizumab im Vergleich mit einem Wechsel auf Glatirameracetat im Falle einer Non-Response auf IFN- $\beta$ Vorteile besitzt, kann auf Grundlage der verfügbaren Evidenz (vgl. z. B. (5)) derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit beantwortet werden.  So gibt es keine Evidenz aus randomisierten,	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p><b>- Natalizumab-</b></p> <p>Die Therapie mit Natalizumab ist keine Basistherapie, sondern sie ist aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsrisikos nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung in einem eng begrenzten Rahmen zugelassen. (siehe hierzu auch bitte Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter B. Bewertungsentscheidung, 2.1 Bestimmung der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kontrollierten Studien (RCT) über die Wirksamkeit von Natalizumab verglichen mit anderen Therapiealternativen wie Glatirameracetat (Head-to-head-Studien), und indirekte Vergleiche erlauben bisher ebenfalls keine hinreichend sichere Aussage über die relative Wirksamkeit von Natalizumab, z. B. wegen der Unterschiede in den untersuchten Patientengruppen (6).</p> <p>Die AkdÄ hätte jedoch eine Nutzenbewertung von Fingolimod gegenüber Natalizumab empfohlen, da beide Immunsuppressiva das gleiche Anwendungsgebiet besitzen und derzeit einen weitgehend vergleichbaren Platz innerhalb des therapeutischen Algorithmus einnehmen (7). Aus klinischer Sicht ist daher die Frage besonders relevant, ob bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß im Falle der Entscheidung für eine Eskalationstherapie ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Natalizumab zu erwarten ist.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie, Patientengruppe zu a) in diesem Dokument und Anlage 2, Evidenzrecherche des Gemeinsamen Bundesausschusses in diesem Dokument). Es kann aus den beschriebenen Patientengruppen zu a) nicht abgeleitet werden, dass Patienten, die nicht auf eine ausreichend lange und angemessene INF-<math>\beta</math> Therapie hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs angesprochen haben, für eine Therapie mit Glatiramer ungeeignet sind, d.h. Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Glatiramer vorliegen oder diese Patienten nicht auf Glatiramer angemessen angesprochen haben</p>
IQWiG Nutzenbewertung –		<p><b><u>Indirekte Vergleiche</u></b></p> <p>Das IQWiG beschreibt auf Seite 47–48 des Dossiers,</p>	<p><b>Indirekter Vergleich</b></p> <p>Zum Thema Patientengruppe a) und</p>

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fingolimod, Seiten 30–31, 45–48		<p>dass für den indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat keine verwertbaren Studiendaten zur Verfügung standen, da sich die in den Studien untersuchten Studienpopulationen maßgeblich von der für die Fragestellung relevanten Population unterschieden.</p> <p>Die Patientenpopulationen, die seit Zulassung von IFN-β und Glatirameracetat für einen Einschluss in Studien zur Verfügung stehen, haben sich wesentlich verändert. Es gibt beispielsweise aktuell deutlich weniger Patienten, die mit vergleichbarer Krankheitsaktivität nicht bereits eine Schubtherapie erhalten. Niedrigere Schubraten in aktuellen Head-to-head-Studien (REGARD, BECOME) versus älteren placebo-kontrollierten (Zulassungs-)Studien könnten auch auf diese Veränderungen in den Patientenpopulationen zurückgeführt werden (2;6). Die Zurückhaltung des IQWiG in der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus unterschiedlichen Populationen erscheint somit gerechtfertigt.</p>	indirekter Vergleich“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, indirekter Vergleich - in diesem Dokument verwiesen.

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen- bewertung – Fingolimod, Seiten 4, 15–16, 21–26, 42–43		<p><b><u>Bewertung des Schadens durch das IQWiG</u></b></p> <p>Die EMA begründete das Nichterteilen einer Zulassung von Fingolimod in der vom Hersteller beantragten First-line-Indikation mit Sicherheitsbedenken (vgl. EPAR Fingolimod Seite 83 (8)).</p> <p>Über Nebenwirkungen in Populationen, die nicht den untersuchten Studienpopulationen entsprechen, oder über seltene Nebenwirkungen können zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung (die Population, die mit dem Arzneimittel behandelt wurde, ist verhältnismäßig klein und selektiert) die Daten noch nicht ausreichend sein, um eine abschließende Aussage über bessere Verträglichkeit zu treffen (9).</p> <p>In den Zulassungsstudien TRANSFORMS und FREEDOMS war u. a. das Vorliegen einer kardialen Vorerkrankung ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme (Novartis Pharma, Modul 4A, Seiten 262, 273). In der Fachinformation, die zum Zeitpunkt</p>	<p><b>Schadensrisiko Fingolimod</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Nutzenbewertung die auch im Dossier zu Fingolimod dargestellte unsichere Datenlage und das erhöhte kardiale Risiko für die Gesamtpopulation der Patienten unter einer Therapie mit Fingolimod berücksichtigt und ist den Argumenten des Stellungnehmers somit inhaltlich gefolgt. In der Zusammenschau erfolgt die Befristung des Beschlusses zur Nutzenbewertung für Fingolimod aufgrund der kleinen Patientenzahl zu c) und in Hinblick auf das erhöhte Risikoprofil für Patienten mit kardialen Risiken. Seit seiner Markteinführung sind bis Ende Dezember 2011 11 Patienten unter der Therapie mit Fingolimod verstorben (Quelle: 19 January 2012;EMA/43541/2012; EMEA/H/C/000539). Patienten mit erhöhten kardialen Vorerkrankungen waren in der</p>

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Erstellung der frühen Nutzenbewertung vorlag, wird bereits darüber informiert, dass Fingolimod nach der ersten Dosis eine vorübergehende Bradykardie verursachen und möglicherweise einen AV-Block auslösen kann (10).</p> <p>Laut Meldung vom 20.01.2012 liegen der EMA Berichte über unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Fingolimod vor, darunter der Fall einer Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Gabe von Fingolimod aus bislang unbekannter Ursache verstarb (11;12).</p> <p>Laut IQWiG (siehe S. 4) gibt es derzeit nur einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β“ bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Dieser Anhaltspunkt resultiert aus dem „Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome“ bei „der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten (insbesondere Schübe und schwerwiegende UAW)“</p> <p>Angesichts dieser Datenlage sollte aus Sicht der AkdÄ</p>	<p>Zulassungsstudie ausdrücklich ausgeschlossen, sodass sowohl für Risikopatienten als auch für kardial unauffällige Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten sind (siehe hierzu auch die Feststellungen im Beschluss zur Nutzenbewertung von Fingolimod vom 29.03.2012 unter 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung).</p>

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>überdacht werden, ob der aktuelle Zeitpunkt für eine definitive Bewertung des vergleichenden Schadens geeignet ist. Es wäre möglich, dass nach abschließender Bewertung der jetzt vorliegenden Fälle eine vergleichende Schadensbewertung zu einem anderen Ergebnis kommt.</p> <p>Für die Beurteilung des Schadens zieht das IQWiG – analog zum Vorgehen bei der Beurteilung des Nutzens – nur die Ergebnisse aus einer Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie heran, die möglichst nahe an den Zulassungskriterien für die rasch fortschreitende schwere RRMS liegt. Es überrascht nicht, dass sich bei einer Population von n = 57 (siehe Seiten 21–23), die über die Dauer eines Jahres beobachtet wurde, hinsichtlich spezifischer UAW keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (Ausnahme sind die grippe-ähnlichen Symptome).</p> <p>Es entspricht nicht dem üblichen Vorgehen zur Beurteilung von Sicherheitsaspekten, ausschließlich Teilpopulationen und nicht zumindest auch die</p>	

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sicherheitspopulation der Zulassungsstudie zugrunde- zulegen; wenn auch in diesem Fall die Bewertung des Sicherheitsprofils in der Teilpopulation nicht zu wesentlich anderen Ergebnissen geführt hätte als die Bewertung des Sicherheitsprofils in der Population der Patienten, die 0,5 mg Fingolimod in der TRANSFORMS-Studie erhielten.</p> <p>Die AkdÄ betont an dieser Stelle die Notwendigkeit eines MS-Pharmakovigilanz-Registers für die Erhebung von Daten zur Langzeitsicherheit.</p>	
IQWiG Nutzen- bewertung – Fingolimod, Seite 24		<p><b><u>Bewertung des Zusatznutzens unterschiedlicher Applikationsweisen</u></b></p> <p>Wie das IQWiG richtig ausführt, ist eine mittels Double- Dummy-Technik verblindete Studie nicht geeignet, mögliche Vorteile hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität abzubilden, die sich für Patienten aus einer oralen versus einer parenteralen Applikations- form (IFN-<math>\beta</math> intramuskulär) ergeben. Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle standen laut IQWiG keine verwertbaren Daten zur Verfügung (Seite 24).</p>	<p><b>Orale Therapie mit Fingolimod</b></p> <p>Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Dossier weder für die Gesamtpopulation noch für die Patientenpopulation c) erhoben und dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden (siehe hierzu unter C. 5.1: Stellungnahme der Firma Novartis, "Orale Therapie mit Fingolimod", in</p>

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aus Sicht der AkdÄ sollte die Applikationsweise in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Es wäre wünschenswert, wenn für eine Beurteilung (z. B. hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Therapieadhärenz oder die Häufigkeit applikationsbedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen) ausreichende Daten zur Verfügung gestellt bzw. eine Aussage getroffen worden wäre, welche Daten notwendig wären (zu den Daten des pU vgl. Dossier 4A, S. 155, Dossier Modul 3A, S. 33).	diesem Dokument).

## Literaturverzeichnis

1. EMA, CHMP: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp056198en.pdf>. Doc. Ref. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Stand: 16. November 2006, in Kraft getreten: 01. Juni 2007.
2. Rieckmann P: Clinical trials in multiple sclerosis: current and future requirements - potential pitfalls. J Neurol 2008; 255 Suppl 6: 66-68.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien der DGN: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose - Clinical Pathway: <http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/cems.pdf>. Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 27. Januar 2012.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien der DGN: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf). Stand: 2008.
5. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L et al.: Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18: 64-71.
6. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P et al.: Assessment: The use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 71: 766-773.
7. Pelletier D, Hafler DA: Fingolimod for multiple sclerosis. N Engl J Med 2012; 366: 339-347.
8. EMA: Gilenya® (fingolimod): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002202/WC500104529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf). Doc.Ref.: EMA/108602/2011. Stand: 17. Februar 2011.
9. Waller PC, Tilson HH: Managing drug safety issues with marketed products. In: Talbot J, Waller P (Hrsg.): Stephen's Detection of New Adverse Drug Reactions. 5th Edition, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd., 2004; 345-374.
10. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Gilenya®". Stand: März 2011.
11. EMA: Press release: European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod). Doctors advised to intensify cardiovascular monitoring after first dose: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/01/WC500120703.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/01/WC500120703.pdf). EMA/CHMP/48716/2012. Stand: 20. Januar 2012.
12. Novartis Pharma GmbH: Rote-Hand-Brief für Gilenya® (Fingolimod) - Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose:

<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120125.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 25. Januar 2012

### 5.3 Stellungnahme Dr. Hofmann

Datum	30.01.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Dr. med. W. E. Hofmann

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Von:** [W. E. Hofmann](mailto:W.E.Hofmann)  
**An:** [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
**Thema:** Stellungnahme Fingolimod - 2011-04-15-D-004  
**Datum:** Montag, 30. Januar 2012 23:05:20  
**Anlagen:** [image002.png](#)

---

Meine sehr geehrten Damen und Herren,  
mit Entsetzen und Erstaunen habe ich Ihre Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung eines MS-Medikamentes (hier Fingolimod) zur Kenntnis genommen. Trotz groß angelegter Studien (Transforms und Freedoms) werden die dort gewonnenen Daten nicht ausreichend berücksichtigt. Stattdessen werden mathematisch sehr kleine Gruppen angeschaut, die dann keine oder nur geringe Signifikanz ergeben können. Die Subpopulationen werden zu klein gewählt. Es werden vom G-BA Vergleichstherapien und Patientenpopulationen definiert, die in der Zulassungsstudie überhaupt nicht untersucht wurden (z. B. Vergleichstherapie mit Glatirameracetat). Die Patientensubpopulationen wurden so klein gewählt, dass Nutzen nicht erkennbar war (Pat. Mit hoher Krankheitsaktivität, die keine ausreichende Therapie mit Interferonen erhalten haben).

Mittlerweile werden ca. 28000 Patienten im Klinischen Alltag behandelt. Vielen Patienten sind seit langem mit der Therapie zufrieden, die Schubaktivität ist deutlich geringer, die Patientenmitarbeit und –zusammenarbeit ist sehr gut. Eine kleinere Anzahl nimmt die Tablette schon bis zu 7 Jahren. Ein weiterer Vorteil ist die orale Verabreichung.

Aus meiner neurologischen und klinischen sowie psychologischen Sichtweise kann ich es nicht hinnehmen wie vom IQWiG der Zusatznutzen des Präparates klein geredet und sogar negiert wird. Nach ICF (International Classification of Functioning) ist es nicht indiziert dem Patienten in der Teilhabe durch Unterscheidung von Subpopulationen in der Statistik so eindeutig zu benachteiligen. Ein ethischer und affirmativer Gedanke für den Patienten fehlt in der Stellungnahme vollständig. Und der Patient muss bei solchen Entscheidungen im Vordergrund stehen!!

Aus meiner Sicht kann ich dieser Stellungnahme nicht zustimmen, da das Wohl des Patienten nicht ausreichend berücksichtigt wird und die ursprünglichen Zulassungskriterien und den Resultaten in den Zulassungsstudien nahezu nicht mehr berücksichtigt werden.

Ich hoffe, dass bei der Entscheidung die bekannten Kriterien in den großen Studien stärker berücksichtigt werden, um damit dem Patienten zu dienen.

Mit freundlichen Grüßen

W.E. Hofmann



Dr. med. W.E. Hofmann

Tel: 0 60 21 44 98 60

Fax: 0 60 21 44 98 62 44

Elisenstr. 32  
63739 Aschaffenburg

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

#### 5.4 Stellungnahme Dr. Ossig

Datum	01.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Dr. Werner Ossig

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Von:** [Praxis Dr. Ossig - Dr. Ossig](#)  
**An:** [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
**Thema:** gilenya  
**Datum:** Mittwoch, 1. Februar 2012 14:18:20

---

Ich , als Neurologe, der eine grosse Zahl von Patienten mit Multipler Sklerose behandelt, kann die Bewertung des IQWIG gegenüber Gilenya nicht nachvollziehen.

Bei Gilenya handelt es sich um ein Präparat, dass nicht nur wegen seiner neuartigen Applikationsform gegenüber den bisher im Handel zur Verfügung stehenden Medikamente unterscheidet, sondern auch in seiner Wirkstärke nach meinen Erfahrungen bisher deutlich besser abschneidet , als die Vergleichsmittel.. Ich kann die Ergebnisse im Vorgehen der Bewertung des IQWIG nicht nachvollziehen.

Die Patienten sind alle schwer krank, denn sie erhalten eine Eskalationstherapie, da die Basisbehandlung bislang nicht ausgereicht hat.

Von meiner Seite muss Gilenya anders bewertet und für die Menschen zugänglich bleiben als innovatives Medikament . Dr Werner Ossig

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

## 5.5 Stellungnahme Herr Schlegel

Datum	02.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Eugen Schlegel Facharzt für Neurologie Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

**Von:** [schlegel@neurologie-villasauer.de](mailto:schlegel@neurologie-villasauer.de)  
**An:** [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
**Thema:** Stellungnahme- Fingolimod 2011-04-15D004  
**Datum:** Donnerstag, 2. Februar 2012 20:05:10

---

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,  
Sehr geehrte Damen und Herren,

Seit 20 Jahren bin ich niedergelassener Facharzt für Neurologie und betreibe seit dieser Zeit eine Schwerpunktpraxis für Multiple Sklerose. Gleichzeitig betreibe ich ein Studienzentrum für klinische Studien in dem Phase II bis IV Studien durchgeführt werden, auch für Multiple Sklerose. Unsere Praxis (noch fünf Fachärzte) betreut ca. 800 bis 1000 MS Patienten.

Das nun von der IQWiG geprüfte Fingolimod kenne ich aus Phase III und Phase IV Studien und aus der Behandlung von derzeit über 30 Patienten.

Dass Fingolimod keinen nennenswerten Vorteil zum Vergleichspräparat Avonex haben soll, kann ich nicht nachvollziehen. Viele meiner Patienten die früher mit Avonex oder einem anderen Interferon behandelt wurden hatten während der gesamten Einnahme über manchmal 10 Jahre und mehr nach jeder Injektion, und das noch nach Jahren grippeähnliche Symptome mit Schüttelfrost, Fieber, Gliederschmerzen usw.

Diese Nebenwirkungen die die Patienten in ihrer Lebensqualität erheblich beeinflussen entfällt bei Fingolimod vollständig. Das Zitat einer Patientin lautet: „**Ich habe 52 Tage im Jahr gewonnen**“

Ich bitte Sie ernsthaft zu überlegen, ob dieser Zuwachs an Lebensqualität nur ein marginaler Vorteil ist. Für meine Patienten sind es Welten – fast zwei Monate im Jahr gewonnen zu haben!

Da ich aufgrund meiner genauen Dokumentationen exakte Aussagen über die Abbruchrate einer Therapie geben kann fällt mir zusätzlich auf, dass seit Zulassung von Fingolimod bei mir nicht ein einziger Patient die Therapie abgebrochen hat (derzeit 34 Patienten in Behandlung). Wenn Sie den Vergleich mit Glatirameracetat wählen, so ist hier gar keine Vergleichbarkeit des Patientenkontexts möglich, da dies ja nur für die Basistherapie zugelassen ist und das Klientel ein völlig anderes ist. Dies trifft auch für die Interferone zu. Allerdings ist für die Patienten die von Glatirameracetat umgestellt wurden auch die Lebensqualität deutlich besser alleine durch die orale Therapie.

Nach den mir bekannten Zulassungsstudien ist die Wirksamkeit von Fingolimod auch nicht vergleichbar mit den Interferonen und dem Glatirameracetat sondern allenfalls mit Natalizumab. Dies ist in seiner Verträglichkeit und seiner Wirksamkeit nach klinischer Erfahrung gleichwertig.

Trotz aller Bemühungen und Vorsichtsmaßnahmen PML frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und Risikogruppen vielleicht erst gar nicht einzustellen bleibt bei Patienten und Ärzten eine berechtigte Angst, dass Patienten an PML erkranken oder gar versterben. Die Verläufe und die daraus evtl. erfolgten Behinderungen sind alle im Register nachzulesen.

Insofern hat bei gleicher Indikation, nämlich der Eskalationstherapie bei schubförmiger Multipler Sklerose die Therapie mit Fingolimod zumindest bei allen CJ Virus AK positiven Patienten (und das sind ca. 53 Prozent) einen erheblichen Mehrwert und therapeutischen Nutzen.

Ich bitte Sie bei Ihren Entscheidungen nicht nur die Gesundheitsökonomischen Aspekte zu berücksichtigen sondern auch die Patienten die wir behandeln.

Mit freundlichen Grüßen

Eugen Schlegel  
Facharzt für Neurologie  
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

Obergraben 23  
57072 Siegen  
Tel. 0271/230460  
Fax.: 0271/2304623  
Mail: schlegel@neurologie-siegen.de

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
---

Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.
--

## 5.6 Stellungnahme Prof. Paul

Datum	03.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Friedemann Paul, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Fingolimod ist ein sog. Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator, der seit März 2011 zur Zweitlinientherapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zugelassen ist. Die Daten aus den zulassungs-relevanten Studien (v.a. aus der TRANSFORMS Studie) sind im IQWiG-Bericht Nr. 113 ausführlich im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Fingolimod erörtert worden. Ich möchte die Diskussion um folgende Aspekte erweitern:

Kürzlich wurden auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und dem Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Neurologie (American Academy of Neurology, AAN) Daten zum Effekt von Fingolimod auf Schubschwere, Remission von Schüben und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen vorgestellt (1,2). Hierzu wurden die Daten aus der FREEDOMS und der TRANSFORMS-Studie hinsichtlich der o.g. Kriterien ausgewertet. Es erfolgte eine Post-hoc-Berechnung der jährlichen Schubrate für Schübe, die schwer waren (EDSS-Anstieg von mehr als 1-2 Punkte oder Funktionsscore-Veränderungen von mehr als 2 Punkten in einem oder 2 Systemen oder Veränderungen von mehr als 1 Punkt in 4 oder mehr Systemen), eine Steroidbehandlung bzw. einen Krankenhausaufenthalt erforderten, den Alltag der Patienten beeinträchtigten oder von denen sich die Patienten nicht vollständig erholten. Diese Berechnung ergab, dass in Übereinstimmung mit der bekannten Abnahme der Gesamtzahl der Schübe unter Fingolimod gegenüber IFN beta-1a i.m. bzw. Placebo die Anzahl der schweren Schübe sowie der Schübe, die den Patientenalltag beeinträchtigten, oder eine Steroidbehandlung oder einen Krankenhausaufenthalt erforderten, signifikant um mehr als die Hälfte abnahm. Ebenso reduzierte sich unter Fingolimod die Anzahl der Schübe ohne komplette Remission gegenüber Placebo bzw. IFN beta-1a i.m. signifikant. Zahlen aus dem amerikanischen Gesundheitssystem belegen hohe Kosten für die Behandlung von Schüben bei MS. Nach einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2003 (3) verursachen MS-Schübe folgende Kosten: USD 243 für einen Schub ohne Steroidbehandlung oder Krankenhausaufenthalt (z.B. für Erstversorgung, symptomatische Behandlung, Beratung), USD 1847 für einen Schub mit Steroidbehandlung jedoch ohne Krankenhausaufenthalt und USD 12870 für einen Schub mit Steroidbehandlung und Krankenhausaufenthalt. Hieraus ergibt sich, dass sich die hohen Kosten für die Behandlung schwerer Schübe mit Notwendigkeit zur Steroidtherapie oder Krankenhausaufenthalt durch Fingolimod erheblich reduzieren lassen und somit positive Effekte für das Gesundheitssystem unter Kostenaspekten entstehen. Zudem werden durch die teilweise Vermeidung von Steroidbehandlungen oder Krankenhausaufenthalten die (psychische) Belastung der Patienten erheblich reduziert und möglicherweise auch Fehlzeiten am Arbeitsplatz vermieden oder abgekürzt. Die eben dargelegten Daten decken sich auch mit meiner Erfahrung im Bezug auf die Anwendung von Fingolimod im Rahmen der klinischen Studien, an denen wir uns beteiligt haben bzw. noch beteiligen, sowie der Erfahrung im klinischen Alltag seit der Zulassung von Fingolimod. Zusammenfassend komme ich zu dem Schluss, dass es für Fingolimod einen deutlichen Zusatznutzen gegenüber IFN beta-1a i.m. gibt, was die Kosten für die Behandlung von Schüben betrifft als auch die - natürlich schwer messbare - persönliche Belastung der betroffenen Patienten durch Steroidbehandlungen (z.B. psychiatrische Nebenwirkungen) und Krankenhausaufenthalte.

## Literaturverzeichnis

1. Haas J, Hartung HP, von Rosenstiel P, Karlsson G, Tang D, Francis G, Kappos L, Cohen J. Effect of fingolimod (FTY720) on severe multiple sclerosis relapses, healthcare utilization and recovery: results from two phase 3 studies, TRANSFORMS and FREEDOMS. American Academy of Neurology 2011;P06.049.
2. Haas J, Ortler S, Meergans M, Hartung HP, Hohlfeld R. Der Effekt von Fingolimod bei Multipler Sklerose auf schwere Schübe, Remission und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen: Ergebnisse aus den zwei Phase-III-Studien TRANSFORMS und FREEDOMS. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2011;P591.
3. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, Caro J. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. BMC Health Serv Res 2003;3:17.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

## 5.7 Stellungnahme der Sanofi Aventis GmbH

Datum	02.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Str. 8 10785 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Wir beteiligen uns an diesem Stellungnahmeprozess, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der Multiplen Sklerose insgesamt und damit auch für unsere Produkte von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>In den letzten zwei Jahrzehnten waren die Therapiemöglichkeiten der RRMS stark eingeschränkt. Mit der Zulassung von Fingolimod und den zukünftigen, sich in der Entwicklung befindlichen Therapien erweitert sich das therapeutische Spektrum für die Ärzte deutlich. Gleichzeitig befinden sich Zulassungsbehörden und forschende Pharmafirmen in einem lernenden Prozess bezüglich Patientenzielpopulationen und Therapiealgorithmen.</p> <p>Die IQWiG-Bewertung von Fingolimod und die Ableitung der Patientenpopulationen vom G-BA haben für den gesamten MS-Bereich weitreichende zukunftsweise Konsequenzen. Da sich bei Sanofi ein Medikament in der späten Phase der klinischen Entwicklung in der Therapie der schubförmigen Multiple Sklerose befindet und voraussichtlich im nächsten Jahr die Zulassung erhält, haben wir ein Interesse genauer zu verstehen, an welchen Kriterien (regulatorisch, Leitlinien) sich die Populationsbildung orientiert.</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Patientenpopulationen und Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien</b></p> <p>„Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β),</li> <li>○ IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) und</li> <li>○ IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.“</li> </ul> <p>„Gemäß Fachinformation (1) ist Fingolimod für folgende Patientengruppen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese</li> </ul>	

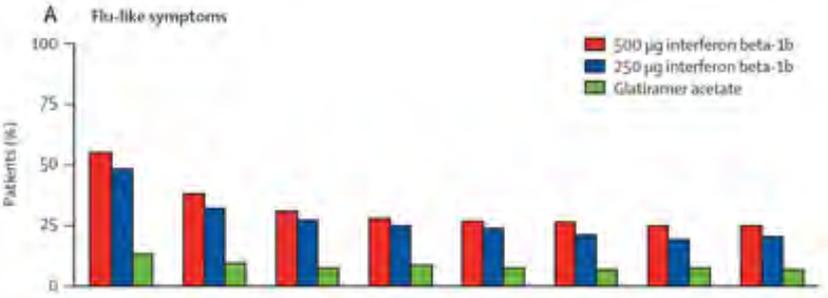
Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“</li> </ul> <p>„Die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN-β (erster Spiegelstrich) hat der G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die folgenden 2 Populationen aufgeteilt [4]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben.</li> <li>2) Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit einem Beta-Interferon erhalten haben.“</li> </ol>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Aus den Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) hat der G-BA eine dritte Population abgeleitet.“</p> <p>Die Aufteilung der Patientenpopulationen (Indikation) und die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte für uns nicht nach einheitlichen, nachvollziehbaren Kriterien.</p>	
	<p>Begründung: Zwei der drei Populationen (Gruppe 1 und 3) sind nach regulatorischen Vorgaben gebildet worden. Zusätzlich wurde vom G-BA die Gruppe 2 gebildet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie benannte er für diese Gruppe IFN-β.</p> <p><b>Gruppe 2 erscheint aus regulatorischer Sicht und medizinischer Sicht nicht sinnvoll</b></p> <p>In der medizinischen Praxis kann es vielfältige Gründe geben, warum eine IFN-β-Therapie beendet wird. Hier verschiedene Beispiele: Es erscheint medizinisch nicht sinnvoll bei einem Patienten mit &lt;12 Monaten Therapie trotz anhaltend starker klinischer Aktivität und entsprechend nachweisbaren entzündlichen Prozessen im MRT die Therapie mit IFN-β fortzusetzen.</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtlichen Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus erscheint es medizinisch nicht sinnvoll, um die Anforderung einer mindestens ein Jahr andauernden Therapie zu erfüllen den Patienten trotz inakzeptabler Nebenwirkungen weiterhin mit IFN-<math>\beta</math> zu behandeln.</p> <p>Für diese Beispiele berücksichtigen die aktuellen DGN Leitlinien (2) die Alternative einer Basistherapie mit Glatirameracetat oder eine Therapieeskalation mit Natalizumab oder Mitoxantron.</p> <p>Weiterhin geht aus der Formulierung der Gruppe 2 nicht eindeutig hervor, ob es sich hierbei auch um Patienten handeln kann, die noch Therapie-naiv sind. Der Einsatz von Fingolimod wäre bei diesen Patienten nicht durch eine Zulassung gedeckt.</p> <p>Über die Teilpopulationsbildung hinaus haben wir noch folgende Anmerkungen zur Nutzenbewertung:</p>	<p>Die Patientenpopulationen a) und b) sind ausweislich der formulierten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Zulassung von Fingolimod mit INF-<math>\beta</math> vorthemiert. Der erste Satz unter I. bezieht sich auf beide Populationen:</p> <p>„Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <p>I. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem INF-<math>\beta</math>. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer INF-<math>\beta</math>-</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN-β angesprochen haben und im Folgenden als Patientenpopulation a) benannt werden: Glatirameracetat.</p> <p>Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit INF-β (1a oder 1b) erhalten haben und im Folgenden als Patientenpopulation b) benannt: INF-β (1a oder 1b).“</p> <p>(Zitiert: aus: A. Tragende Gründe und Beschluss, in diesem Dokument)</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zur Bewertung der Relevanz grippeähnlicher Nebenwirkungen in der Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b></p> <p>Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigte sich bei der Häufigkeit der grippeähnlichen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod. Unter Punkt 2.4 der IQWiG Nutzenbewertung heißt es: „Der deutlich überwiegende Teil der Ereignisse zu grippeähnlichen Symptomen traten in der Studie zudem initial im ersten Monat nach Studienbeginn auf, in den Monaten danach nur noch vereinzelt. Da es sich bei der Behandlung der RRMS in der Regel um eine jahrelange Dauerbehandlung handelt, ist die Relevanz dieses Ergebnisses fraglich.“</p> <p>Im Dossier finden sich keine Angaben zur Häufigkeit von grippeähnlichen Nebenwirkungen im zeitlichen Verlauf der TRANSFORMS-Studie. Auf welchen Daten beruht die zeitliche Einschränkung auf den ersten Monat?</p> <p>In der Publikation zu BEYOND, einer großen prospektiven, randomisierten Studie, die IFN-β 1b s.c. mit Glatirameracetat vergleicht, findet sich eine quartalsweise Analyse von grippeähnlichen Symptomen unter IFN-β im zeitlichen Verlauf über 2 Jahre. Die Häufigkeit des Auftretens reduziert sich zwar um fast die Hälfte über zwei</p>	<p><b>Zeitlicher Verlauf grippeähnlicher Symptome in der Studie TRANSFORMS bei den Patienten in der IFN-β-Gruppe</b></p> <p>In der Studie TRANSFORMS traten grippeähnliche Symptome bei den Patienten, die mit IFN-β behandelt wurden, in der überwiegenden Mehrheit im ersten Behandlungsmonat auf, danach war die Häufigkeit deutlich geringer. Von den 431 Patienten dieser Gruppe hatten 159 (37 %) im gesamten Studienverlauf grippeähnliche Symptome erlitten. Davon hatten 144 (entspricht 91 % der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen) ein Ereignis im ersten Monat. Der Anteil der Patienten mit grippeähnlichen Symptomen im weiteren Studienverlauf verteilt sich wie folgt. Tag 31-90: 27 (17 %); Tag 91-180: 9 (6 %); Tag &gt; 180: 13 (8 %). Ob wiederholt auftretende Ereignisse vollständig erfasst wurden, ist allerdings unklar, da die Studienärzte hierzu keine Vorgaben bekamen. Unter Fingolimod (N = 429 Patienten) traten grippeähnliche Symptome über den gesamten Studienverlauf nicht häufig auf und verteilten sich wie folgt. Tag 1-30: 7 (2 %); Tag 31-90: 3 (0,7 %); Tag 91-180: 4 (0,9 %); Tag &gt; 180: 2 (0,5 %).</p> <p>Bei den Daten handelt es sich um Studienergebnisse, die den in Modul 5 eingestellten Unterlagen in zulässiger Weise</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahre, aber im 8 Quartal sind immer noch fast ein Viertel der Patienten von grippeähnlichen Symptomen betroffen (3).</p>  <p>Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt ein aktuelles Review , bei dem sowohl Daten aus klinischen Prüfungen als auch von Beobachtungsstudien einfließen (4). Grippeähnliche Symptome wurden mit einer Häufigkeit von 57% von 3861 Patienten unter IFN-β 1a i.m., 40% von 1833 Patienten unter IFN-β 1a s.c. und 32% von 381 Patienten unter IFNβ-1b s.c. angegeben. Bei Studien die länger als zwei Jahre dauerten lag die mittlere Inzidenz für grippeähnliche Symptome bei 22% (IFN-β 1a s.c.) bis 55% (IFN-β1a i.m.).</p> <p>Die Relevanz dieses Unterschieds in der Häufigkeit von grippeähnlichen Ereignissen wird in der Nutzenbewertung als fraglich eingestuft:</p>	<p>entnommen worden sind Die grippeartigen Symptome zählen nicht zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und sind in ihrer Abgrenzung zu anderen Krankheitssymptomen unspezifisch. Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen zur Datenlage, der geringen Patientenanzahl und der in Bezug auf das Merkmal Behinderungsprogression fehlenden Abgrenzung der Patientenpopulation c) sowie Hinweisen auf ein erhöhtes kardiales Risiko, auch für die Gesamtpopulation der Patienten (siehe Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012, Novartis Pharma GmbH) sind die Ergebnisse mit einer größeren Unsicherheit behaftet. In der Gesamtschau ergibt sich somit lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeartiger Symptome. (Der Gemeinsame Bundesausschuss hat deshalb für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose im Bereich der Nebenwirkungen der grippeähnlichen Symptome ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Fingolimod festgestellt.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der deutlich überwiegende Teil der Ereignisse zu grippeähnlichen Symptomen traten in der Studie zudem initial im ersten Monat nach Studienbeginn auf, in den Monaten danach nur noch vereinzelt. Da es sich bei der Behandlung der RRMS in der Regel um eine jahrelange Dauerbehandlung handelt, ist die Relevanz dieses Ergebnisses fraglich.“</p> <p>Wir stufen die Bedeutung dieses patientenrelevanten Parameters deutlich höher ein, zudem Compliance und Therapieadhärenz negativ beeinflusst werden, was wiederum den langfristigen Therapieerfolg gefährden kann. So gehören grippeähnliche Symptome zu den Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer vorzeitigen Beendigung der Interferontherapie führen (4, 5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22 Tab. 10	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	<p>Des Weiteren haben wir zur Bewertung der grippeähnlichen Nebenwirkungen methodische bzw. biostatistische Anmerkungen.</p> <p><b>Grippeähnliche Symptome in der Teilpopulation mit rasch fortschreitender schwerer RRMS der TRANSFORMS-Studie</b></p> <p>Tabelle 10 enthält auf S. 22 eigene Berechnungen des IQWiG, die auf den absoluten Häufigkeiten von Patienten mit grippeähnlichen Symptomen (Fingolimod 0,5mg:1/27=3,7%, IFN-β 1a: 9/30=30,0%) beruhen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatives Risiko: RR=0,12</li> <li>• <math>p(H_0: RR=1) = 0,010</math> (exakter Test).</li> </ul> <p>Wir haben mit der Statistik-Software StatXact-8 diese Berechnungen nachvollzogen und finden diese Angaben bestätigt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wichtig für das <i>Ausmaß</i> des geringeren Schadens ist für das IQWiG gemäß der Ticagrelor-Dossierbewertung A11-02, Anhang A jedoch die Obergrenze <math>KI_0</math> des 95%- Konfidenzintervalls für RR. Das IQWiG macht hierzu in Tabelle 10 auf S. 22 die Angabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 95%-KI: [0,02; 0,91]</li> </ul> <p>Aus <math>KI_0=0,91 &lt; 1</math> wird auf einen geringeren Schaden geschlossen, das <i>Ausmaß</i> wird jedoch nicht bewertet.</p> <p>In unseren Berechnungen konnten wir die Obergrenze <math>KI_0</math> dieses Konfidenzintervalls nur bei asymptotischer Berechnung nach Katz et al (6) nachvollziehen (s. S. 5 des beigefügten StatXact-Ausdrucks (7)).</p> <p>Die Berechnung nach Katz et al ist u. E. aus folgenden Gründen ungeeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zu Grunde liegende Fallzahl ist für ein asymptotisches Verfahren zu klein</li> <li>• Die Methode ist nicht kompatibel mit dem durch</li> </ul>	<p><b>Konfidenzintervall und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Anzahl der Ereignisse, der Effektschätzer und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden im Dossier zur Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt. Das IQWiG berechnete anhand der im Dossier vorgelegten Daten den p-Wert (unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [9])). Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Methodik zur Berechnung des Konfidenzintervalls liegt in seinem Verantwortungsbereich und wird darüber hinaus auch nicht als obsolet oder falsch bewertet. Die Bewertung zum <i>Ausmaß</i> des Zusatznutzens erfolgte durch den G-BA nicht nach der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik gemäß Anhang A der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>das IQWiG exakt berechneten p-Wert (<math>p_{\text{Katz}}=0.038</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Methode ist offensichtlich zu konservativ und damit obsolet (s. NOTE des beigefügten StatXact-Ausdrucks (7) und (8).</li> </ul> <p>In unseren Berechnungen mit StatXact finden wir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• auf Grundlage der standardisierten Teststatistik und der Invertierung von zwei einseitigen Tests kombinatorisch exakt gerechnet (s. S. 2): 95%-KI: [0.005; <u>0.71</u>]</li> <li>• auf Grundlage der standardisierten Teststatistik und der Invertierung eines zweiseitigen Tests kombinatorisch exakt gerechnet (s. S. 3): 95%-KI: [0.010; <u>0.71</u>].</li> </ul> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir sind daher der Auffassung, dass gemäß der Ticagrelor-Dossierbewertung A11-02, Anhang A bei</p>	<p>Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92).</p> <p>Aber auch nach Auffassung des IQWiG ist diese Methodik zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der kleinen Fallzahl in der Patientenpopulation c) in diesem Falle ungeeignet, da eine belastbare Aussagekraft dieses Konfidenzintervall hier nicht vorliegt. Bei kleinen Fallzahlen (wie im vorliegenden Fall) bestehen potenziell größere Unterschiede zwischen asymptotischen und exakten Verfahren zur Berechnung des Konfidenzintervalls. Die exakten Verfahren sind in dieser Situation i.d.R. vorzuziehen (auch wenn deren Anwendung im Vergleich zu den asymptotischen Verfahren wesentlich aufwändiger ist). Im vorliegenden Beispiel liegt die obere exakte Konfidenzintervall-Grenze zwar deutlich unter der asymptotischen. Das kann in vielen Situationen aber gerade umgekehrt sein, da die exakten Konfidenzintervalle meistens breiter sind.</p> <p>Für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (Patientenpopulation zu c) hat der</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den grippeähnlichen Symptomen unter Fingolimod 0.5 mg im Vergleich zu IFN-β 1a das Ausmaß des geringeren Schadens als <u>beträchtlich</u> einzustufen ist. Dies ergibt sich für uns aus der konsistenten Anwendung der IQWiG-Methodik und der Anlage A des Ticagrelor Berichtes. Dies bedeutet nicht, dass wir diesem Vorgehen inhaltlich zustimmen oder die Annahmen des Anhangs A für begründet und nachvollziehbar halten.	Gemeinsame Bundesausschuss im Bereich der Nebenwirkungen der grippeähnlichen Symptome einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Er ist dabei auf Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossier, des Nutzenbewertungsberichts und des mündlichen und schriftlichen Stellungnahmeverfahrens von den nachfolgend beschriebenen Erkenntnissen ausgegangen.  Die Dossierauswertungen für die Patientenpopulation c) konnten für die Nutzenbewertung verwertet werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Begrenzung der Patientenpopulation auf therapienaive Patienten, führt u.a. sowohl im Fingolimod-Arm (27 Patienten) als auch im INF-β-Arm (30 Patienten) zu einer kleineren Patientenanzahl. In dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu Fingolimod wird als Merkmal dieser Patientenpopulation c) neben der Schubanzahl und der im MRT des Gehirns nachgewiesenen Läsionen zusätzlich auch auf

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
			<p>eine vorhandene Behinderungsprogression abgestellt. Angaben zu einer im Vorjahr vorliegenden Behinderungsprogression der Patienten wurden zu Studienbeginn in der TRANSFORMS-Studie jedoch nicht erhoben und im Dossier nicht dargestellt. Für die im Nutzenbewertungsbericht zu Fingolimod als relevant bewerteten Endpunkten konnte nur für die Nebenwirkungen der grippeartigen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Fingolimods gezeigt werden. Die grippeartigen Symptome zählen nicht zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und sind in ihrer Abgrenzung zu anderen Krankheitssymptomen unspezifisch.</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen zur Datenlage, der geringen Patientenanzahl und der in Bezug auf das Merkmal Behinderungsprogression fehlenden Abgrenzung der Patientenpopulation c) sowie Hinweisen auf ein erhöhtes kardiales Risiko, auch für die Gesamtpopulation der Patienten (siehe Rote-Hand-Brief vom 26. Januar 2012, Novartis Pharma GmbH) sind die Ergebnisse mit einer größeren</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Unsicherheit behaftet. In der der Gesamtschau ergibt sich somit lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeartiger Symptome.

#### Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- (2) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 2008 [Zugriff: 02.02.2012]. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf)

- (3) O'Connor\* P, Filippi\* M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boate F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C†, Bogumil T†, for the BEYOND Study Group‡. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatirameracetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
- (4) Giovannoni G, Southam E and Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* published online 16 January 2012 [Epub ahead of print]
- (5) Portaccio E and Amato MP. Improving Compliance with Interferon-b Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2009; 23: 453-462.
- (6) Katz D, Baptista J, Azen SP, Pike MC. Obtaining Confidence Intervals for the Risk Ratio in Cohort Studies. *Biometrics* 1978; 469-474
- (7) StatXact-8 - RR grippeähnliche Symptome (Ausdruck). Drei verschiedene Berechnungsmethoden für 95%-Konfidenzintervalle des relativen Risikos, angewendet auf Patienten mit grippeähnlichen Symptomen in der Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der TRANSFORMS-Studie. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 01.02.2012
- (8) Miettinen O, Nurminen M. Comparative Analyses of two rates. *Statistics in Medicine* 1985; 4: 213-226

## 5.8 Stellungnahme Prof. Ziemssen

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Prof. Dr. Tjalf Ziemssen Professur für klinische Neurowissenschaften Multiple Sklerose Zentrum am Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Neurologische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaates Sachsen Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ziemssen	Meiner Ansicht nach ist die Forderung nach Head-to-Head Studien, die bisher im Zulassungsverfahren der EMA keine Bedeutung spielen, problematisch; auch indirekte Vergleiche sind wissenschaftlich nicht valide	Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtlichen Zulassung“ auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.
Ziemssen	Keine Berücksichtigung der oralen Formulierung von Fingolimod vs. sc. Formulierung der bisherigen Immunmodulation, die nicht in Form klinischer Zulassungsstudien erfasst werden kann. Die orale Formulierung stellt aber für den Patienten einen enormen Zusatznutzen dar, der nicht mit double-dummy Zulassungsverfahren erhoben werden kann	<p style="text-align: center;"><b>Orale Therapie mit Fingolimod</b></p> <p>Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Dossier weder für die Gesamtpopulation noch für die Patientenpopulation c) erhoben und dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden (siehe hierzu unter C. 5.1: Stellungnahme der Firma Novartis, "Orale Therapie mit Fingolimod", in diesem Dokument).</p>
Ziemssen	Wissenschaftlich ist die Definition und statistische Auswertung von post-hoc definierten, unterpowerten Subgruppen von Zulassungsstudien höchst fragwürdig, bei kleinen Subgruppen ist der statistische Fehler zu hoch; insbesondere dann, wenn unterschiedliche Definitionen der	<p style="text-align: center;"><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtlichen Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienpopulationen gewählt werden. Generell ist es wesentlich schwieriger, in MS Studien in Superiorität in weniger aktiven Studienpopulationen zu demonstrieren, was in der Herangehensweise an die Transforms-Studie zu berücksichtigen wäre.	in diesem Dokument verwiesen.
Ziemssen	Warum wurde die Studie zu den Extensionsdaten der Transforms-Studie (Kathri et al., 2011) nicht mit einbezogen? Hier finden sich Daten zur FTY Wirksamkeit nach mind. 12monatiger Interferon-beta 1a im. Therapie.	<p><b>Berücksichtigung von Extensionsstudien</b></p> <p>In dieser nicht durch eine Vergleichsgruppe kontrollierten Extensionsstudie erhalten die Patienten, die in der Transformsstudie Fingolimod erhielten weiterhin Fingolimod; Patienten, die dagegen im Vergleichsarm der Transformsstudie INF-β erhielten, erhalten jetzt ebenfalls Fingolimod. Diese im Dossier vorgelegte Extensionsstudie genügt damit nicht den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Anforderungen (§ 5 des 5.Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses) und ist daher nicht geeignet Fragestellungen zur Bewertung eines Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu beantworten.</p>
Ziemssen	Als Leiter eines der größten universitären MS Zentren in Deutschland mit vielen betreuten Fingolimodpatienten halte ich die Nutzenbewertung für extrem problematisch und divergent zur aktuellen klinischen Praxis. Welches Medikament sollte noch zugelassen werden und dann auch noch einen	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen haben in Studien, die sich bezüglich der zwei Forderungen widersprechen.	

## 5.9 Stellungnahme Prof. Aktas

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Orhan Aktas Professor für Molekulare Neurologie Neurologische Klinik Universitätsklinikum Düsseldorf Heinrich-Heine-Universität Universitätsstr. 1 40225 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Orhan Aktas	<p>Die Zulassung von Fingolimod durch die Europäischen Zulassungsbehörde erfolgte auf der Basis einer Reihe von zulassungsrelevanter Studien, darunter der zwei großen Phase-III-Studien FREEDOMS (Vergleich gegenüber Plazebo) und TRANSFORMS (Vergleich gegenüber Standardbehandlung mit Interferon-beta 1a i.m.). Die Zulassung erfolgte für einen eng umrissenen Kreis von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, während für den Einschluß in die genannten Phase-III-Studien dies nicht die Voraussetzung war. Das IQWiQ fokussiert nun in der Bewertung v. 16.01.12 auf solche Patienten mit hoher Krankheitsaktivität. Dabei legt es hinsichtlich der Definition einer hohen Krankheitsaktivität eigene Maßstäbe an und weist selbst auf den (dieser Prüfung immanenten) Widerspruch hin: die post-hoc Subgruppen-Analysen aus der FREEDOMS- und TRANSFORMS-Studie sind nur eingeschränkt verwertbar, da diese Studien nicht auf die (später aufgestellten) Kriterien der Europäische Zulassungsbehörde ausgerichtet waren (siehe hierzu die Seiten 9 und 10 aus dem Dossier A11-23, Version 1.0). Die Dossierbewertung des IQWiG führt damit eine retrospektive Analyse der ursprünglich</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtlichen Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf anderen Annahmen beruhenden und prospektiv erhobenen Studiendaten vor und berücksichtigt damit nicht den jeweiligen Studienkontext. Damit ist die gesamte Analyse des IQWiG einer relevanten Verzerrung ausgesetzt.	
Orhan Aktas	Die in der TRANSFORMS-Studie belegte Reduktion der Schubrate um 52% in der gesamten Studienpopulation vs. einer etablierten Standard-Therapie (Interferon-beta 1a i.m.) wird nicht ausreichend berücksichtigt.	Siehe hierzu Ausführungen unter C. 5.1. Stellungnahme Novartis „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ in diesem Dokument.
Orhan Aktas	Die IQWiQ-Dossierbewertung würdigt nicht den relevanten Charakter von Fingolimod als Sprunginnovation. Als Sprunginnovationen sind Substanzen oder Verfahren anzusehen, die für ein neues Therapieprinzip stehen, deren Wirkstoffe also bisher therapeutisch nicht genutzte biologische Systeme modulieren oder etwa therapeutisch bisher nicht berücksichtigte Regelkreise beeinflussen. Fingolimod erfüllt die Anforderungen an eine Sprunginnovation in doppelter Weise, wie nachfolgend ausgeführt.	<p><b>Sprunginnovation</b></p> <p>Das hier beschriebene Merkmal einer Sprunginnovation, das sich allein darauf bezieht, dass ein Therapieprinzip neu ist, ist für die frühe Nutzenbewertung einer Arzneimitteltherapie nicht maßgeblich. Entscheidend ist laut § 2 Abs. (3) der AM-Nutzen-V der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.</p>
Orhan Aktas	Sprunginnovation-Aspekt #1: Fingolimod ist vom Wirkprinzip eindeutig als Sprunginnovation zu werten. Es ist der erste Modulator des Sphingosin-1-Phosphat-Systems. Nach der innerhalb der	<p><b>Sprunginnovation</b></p> <p>Hier wird auf die obigen Ausführungen verwiesen</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftlichen Kreise anerkannten „target validation“ im Sinne einer Wirksamkeit bei der Behandlung der schubförmigen MS sind nun eine Reihe von Nachfolgesubstanzen in der Entwicklung, die derzeit im Sinne einer Schrittinovation in Phase-II- und Phase-III-Studien erprobt werden. Vorbild für diese Studien sind die vom IQWiQ nicht ausreichend gewürdigten Zulassungsstudien FREEDOMS und TRANSFORMS.</p>	
	<p>Sprunginnovation-Aspekt #2: Fingolimod ist die erste, auf der Basis von multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studien zugelassene orale Arznei zur Behandlung der MS. Angesichts der deutlichen Nachteile der bislang verfügbaren Injektionstherapeutika (Glatirameracetat, Interferon-beta) stellt die Zulassung eines oralen Therapeutikums einen unschätzbaren Vorteil für eine im Alltag leicht umsetzbare Therapie der MS dar, verbunden mit großen Vorteilen für die Lebensqualität der Betroffenen.</p>	<p><b>Sprunginnovation / Orale Therapie mit Fingolimod</b></p> <p>Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Dossier weder für die Gesamtpopulation noch für die Patientenpopulation c) erhoben und dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden (siehe hierzu unter C. 5.1: Stellungnahme der Firma Novartis, „Orale Therapie mit Fingolimod“, in diesem Dokument).</p>

### 5.10 Stellungnahme Prof. Kugler

Datum	03.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr.med. Dipl.-Psych. Joachim Kugler Lehrstuhl Gesundheitswissenschaften / Public Health Medizinische Fakultät TU Dresden Fetscherstr. 74 01307 Dresden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. Joachim Kugler	<p>Die immunmodulierende Therapie bei Multipler Sklerose stellt die Patientin/den Patienten vor besondere Herausforderungen, da diese über eine lange Zeit durchgeführt werden muß (nach Leitlinie mind. 2 Jahre) und da diese häufig nebenwirkungsbehaftet ist.</p> <p>Aus sozial- und arbeitsmedizinischer Sicht möchte ich angesichts der Nutzenbewertung zu Fingolimod Aspekte der Nebenwirkungsprofile, der Behinderungseinschätzung nach EDSS und der Applikationsart zu bedenken geben.</p> <p><u>Nebenwirkungsprofile</u></p> <p>Interferon-beta ist häufig vergesellschaftet mit ‚flu-like symptoms‘ (bis 55,3%), Kopfschmerz (bis 24,4%) und Fieber (bis 6.9; Zahlen aus Giovannoni et al., 2012). Bei Glatirameraacetat stehen Probleme mit der Injektionsstelle (54,5%) und systemische Injektionsreaktionen (9,2%) im Vordergrund. Fingolimod hat ein deutlich anderes Nebenwirkungsprofil. Nebenwirkungsprofile spielen für die Lebensqualität der Dauernutzer, die Arbeitsfähigkeit und die Langzeitadhärenz eine wichtige Rolle (u.a. Befragung der DMSG-Mitglieder: Twork et al., 2007).</p> <p>Während in der Nutzenbewertung ein ‚Anhaltspunkt für</p>	<p><b>Nebenwirkungsprofile / Indirekter Vergleich Glatiramer vs. Fingolimod</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss konnte für seine Nutzenbewertung von Fingolimod die vom pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier dargestellten Daten und Auswertungen für die Patientenpopulation a), also diejenigen Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN-β angesprochen haben, nicht verwerten. Aus diesem Grund wird in der Nutzenbewertung von Fingolimod die vom Stellungnehmer adressierte Fragestellung nicht</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i.m. konstatiert wird, so werden die Nebenwirkungsunterschiede zwischen Glatirameracetat und Fingolimod nicht thematisiert.</p> <p>Eine Empfehlung von IFN-beta 1a i.m. bedeutet deutliche Beeinträchtigungen der Arbeitsfähigkeit der Betroffenen, da das Nebenwirkungsprofil besonders ungünstig ist (Giovannoni et al. 2012). Eine Empfehlung von Glatirameracetat bedeutet für die Betroffenen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Unversehrtheit durch die Injektionsreaktionen. M.E. sollte geprüft werden, ob Fingolimod hier einen Nutzen für die Betroffenen darstellt, bzw. sollte die Gleichwertigkeit der Vergleichstherapien aus Betroffenen­sicht untersucht werden</p>	<p>thematisiert. Zum Thema der Datenlage im Dossier und deren Bewertung wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, indirekter Vergleich zu Patientenpopulation a) - in diesem Dokument verwiesen</p> <p><b>Schadensrisiko von Fingolimod</b></p> <p>Die Überprüfung der Nebenwirkungsprofile im Rahmen der Nutzenbewertung ergab für Fingolimod ein mögliches erhöhtes Risikoprofil sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit kardialen Risiken. Zu dieser Thematik wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme der AkdÄ in diesem Dokument verwiesen.</p>
	<p><u>Behinderungseinschätzung nach EDSS</u></p> <p>In der Nutzenbewertung von Fingolimod wird die Behinderungseinschätzung nach EDSS kritisch gesehen und aus der Betrachtung ausgeklammert. Die Einschätzung fehlender Intervallskaleneigenschaften ist sicherlich begründet.</p>	<p><b>Endpunkte, EDSS</b></p> <p>Sowohl das IQWiG als auch der Gemeinsame Bundausschuss berücksichtigt den patientenrelevanten Endpunkt Behinderungsprogression über den Anteil der</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus sozialmedizinischer und rehabilitationswissenschaftlicher Sicht ist jedoch die Rollstuhlpflichtigkeit besonders relevant (u.a. Twork et al., 2007). Diese wird mit EDSS &gt;7.0 kodiert. Aus meiner Sicht wäre es für die Nutzenbewertung relevant zu prüfen, ob Fingolimodbehandelte seltener rollstuhlpflichtig werden als Interferonbehandelte.</p>	<p>Patienten ohne Behinderungsprogression, gemessen mittels EDSS (Extended Disability Status Scale) und über die mittlere Änderung auf der Skala MSFC. Eine formale Validierung der durch ihre häufige Verwendung etablierten und anerkannten EDSS fehlt zwar, jedoch wurden vorhandene Schwächen wie z.B. eine begrenzte Intra- und Interobserver-Reliabilität laut Studienprotokoll der TRANSFORMS-Studie minimiert. Nicht berücksichtigt dagegen wurde zur Messung der Behinderungsprogression die <b>mittlere</b> Änderung auf der EDSS, da sie als Ordinalskala nicht gleiche Abstände zwischen den Merkmalswerten aufweist. Die Entscheidung ob eine Skala das relevante Krankheitskonzept ausreichend abbildet und zu einer belastbaren Aussage hinsichtlich eines patientenrelevanten Endpunktes führt, ist inhaltlich indikationsbezogen zu entscheiden. Die vom Stellungnehmenden vorgeschlagene Analyse (EDSS &gt; 7.0) wurde vom pU nicht vorgelegt.</p>
	<p><u>Medikamentenapplikation</u></p> <p>In der Nutzenbewertung von Fingolimod wird die orale Einnahme als Nutzen nicht thematisiert. Interferone und Glatirameracetat sind regelmäßig entweder subcutan oder intramuskulär zu injizieren. Sie stellen für den Alltag der Betroffenen eine große Herausforderung dar: Kühlung der Präparate, Spritzenmitnahme in Alltagssituationen, Krankheitsbewältigung durch</p>	<p>Orale Therapie mit Fingolimod</p> <p>Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Dossier weder für die Gesamtpopulation noch für die Patientenpopulation c) erhoben und dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden (siehe hierzu unter C. 5.1:</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stigmatisierung, Urlaubsplanung etc. Außerdem ist die Selbstinjektion, insbesondere die intramuskuläre, keineswegs für jeden Betroffenen einfach durchzuführen.</p> <p>Die in der Nutzenbewertung vorgeschlagenen Vergleichstherapien sind alle mit regelmäßigen Infektionen verbunden. Aus meiner Sicht wäre es für die Nutzenbewertung relevant zu prüfen, ob die orale Einnahmemöglichkeit einen Zusatznutzen für den Betroffenen darstellt.</p> <p>Insgesamt erscheint die Empfehlung der bisherigen immunodulierenden Therapien bei MS problematisch, da sich international aus versorgungsforscherischer Sicht Enttäuschung über die Erfolge breitmacht (siehe für das NICE: Raftery, 2010).</p> <p>Literatur:</p> <p><a href="#">Giovannoni G</a>, <a href="#">Southam E</a>, <a href="#">Waubant E</a>: Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. <a href="#">Mult Scler</a>. 2012 Jan 16. [Epub ahead of print]</p> <p>Raftery,J.: Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure. <a href="#">BMJ</a>. 2010 Jun 3;340:c1672. doi:</p>	<p>Stellungnahme der Firma Novartis, "Orale Therapie mit Fingolimod" in diesem Dokument).</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>10.1136/bmj.c1672</p> <p>Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pöhlau D, Kugler J.: Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. Curr Med Res Opin. 2007 Jun;23(6):1209-15. Epub 2007 Apr 23</p>	

## Literaturverzeichnis

[Giovannoni G](#), [Southam E](#), [Waubant E](#): Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. [Mult Scler](#). 2012 Jan 16. [Epub ahead of print]

Rafferty,J.: Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure. *BMJ*. 2010 Jun 3;340:c1672. doi: 10.1136/bmj.c1672

Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pöhlau D, Kugler J.: Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jun;23(6):1209-15. Epub 2007 Apr 23

### 5.11 Stellungnahme der NeuroTransConcept

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	NeuroTransConcept GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>NTC</b></p> <p>Dr. A. Bergmann Geschäftsführer</p> <p>Prof. Dr. St. Braune Wiss. Betreuung</p> <p>Datenbank</p> <p>Dr. M. Lang Beirat Studien / Datenbanken</p>	<p>Die NeuroTransConcept (NTC) GmbH ist ein bundesweites Netzwerk von neurologischen, psychiatrischen und nervenärztlichen Praxen. Das Ärztenetzwerk besteht seit 2007 und ist von der Bundesärztekammer deutschlandweit anerkannt. Ziel des Netzwerkes ist es die medizinische Qualität in den einzelnen Praxen („centers of excellence“) auf hohem Niveau zu halten und ständig zu verbessern.</p> <p>Im Jahr 2011 wurden in 78 assoziierten Praxen ca. 600.000 „Fälle“ diagnostiziert und behandelt. Im Krankheitsbild der multiplen Sklerose werden ca. 23.000 Pat. im Netzwerk betreut.</p> <p>Um die hohe Qualität in der leitlinienorientierten Behandlung der Patienten unter Einbindung der Angehörigen sicherzustellen wurde ein <b>zentral gesteuertes, für alle Praxen verbindliches Qualitätsmanagement</b> etabliert. Dieses umfasst QM-Maßnahmen (alle Praxen sind ISO-Norm zertifiziert - eine externe Kontrolle erfolgt regelmäßig durch das akkreditierte Institut i-medcert), zudem haben alle „Centers of Excellence“ eine Weiterbildungsberechtigung im Fachgebiet. Ein internes Fortbildungscurriculum (sowohl zertifiziertes „e-learning“ als auch Präsenzveranstaltungen) wird durchgeführt, organisatorische wie medizinische Standards sind verbindlich festgelegt (u.a. digitalisierte Patientenakten mit Vernetzung über moderne Kommunikationsmittel, Vorhalten einer</p>	<p><b>Auswertung von Datenbanken</b></p> <p>Die Auswertung von Datenbanken, die vorrangig dem Qualitätsmanagement dienen, ist nicht geeignet Fragestellungen zum patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beantworten. Nach § 5 des 5.Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind vorrangig für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umfassenden modernen diagnostischen Ausstattung, bestehend aus mindestens EEG, EMG/NLG, Farbduplex extrakraniell und transkraniell und evozierten Potentialen, Möglichkeiten zur Lumbalpunktion und Infusionstherapie einschl. von monoklonalen Antikörpern).</p> <p>Zur Nachvollziehbarkeit der Krankheits- und Behandlungsverläufe, Qualitätskontrolle und Versorgungsforschung wurden <b>Datenbanken</b> zu verschiedenen Krankheitsbildern etabliert, in denen die Krankheitsverläufe der Patienten nach deren schriftlicher Einwilligung im gesamten Netzwerk nachverfolgt werden können. Die Daten werden in den „Centers of Excellence“ von den behandelnden Ärzten und speziell geschulten „Datenbanknurses“ eingegeben und pseudoanonymisiert auf einem zentralen Server gespeichert. Zur Zeit sind Datenbanken in folgenden Indikationen etabliert: Multiple Sklerose – Epilepsie – Demenz – Depression -Bipolar affektive Störung – Schizophrenie. In Entwicklung ist eine Datenbank zu Bewegungsstörungen (Parkinson/RLS/Dystonie).</p> <p>Die Datenbank für die Multiple Sklerose wurde 2005 entwickelt und beinhaltet derzeit den Krankheitsverlauf von 12.470 Patienten. Sie enthält 272 unterschiedliche Items, die den Verlauf umfassend abbilden. Zu diesen Items gehören: <u>Stammdaten</u> (Alter / Geschlecht / Krankenkassen / ...), <u>Sozialpsychiatrische Daten</u> (Beruf / Familienstand / ...), <u>Sozioökonomische Daten</u> (Krankenhausaufenthalte / AU-Tage / MdE / Lebensqualität / ...), <u>Begleiterkrankungen</u>, <u>Diagnostik</u> (Klinik / Apparative Diagnostik / ...), <u>Therapie</u> (medikamentös - basistherapeutisch, symptomatisch, im Schub / nichtmedikamentös /</p>	<p>entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt wurden, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 durchgeführt wurden.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieabbrüche / Therapieumstellungen / alternative Maßnahmen / ...).</p> <p>In den NTC-Praxen werden teilweise klinikersetzend auf hohem Niveau MS Patienten behandelt. Bei Krankheitsschüben finden unter ambulanten Bedingungen nicht nur Cortison Stoßtherapien i.v. sondern auch intrathekale Cortisonapplikationen und Plasmapheresetherapien Anwendung. Basistherapeutisch sind die auf dem Markt verfügbaren Interferone und Copaxone, seit vielen Jahren die immunsuppressiv wirkende Substanz Mitoxantron und seit einigen Jahren der monoklonale Antikörper Natalizumab eingesetzt. Mit der seit 2011 zugelassenen Substanz Fingolimod behandeln wir inzwischen 499 Patienten. Mehrere NTC Praxen waren an Phase II und III Studien zu Fingolimod beteiligt, sodaß über die klinische Anwendung seit der Zulassung hinaus teilweise schon auf eine mehr als 3 jährige Erfahrung zurückgegriffen werden kann.</p> <p>.</p>	
	<p><b>Wir halten unter Berücksichtigung der Sicherheitsaspekte auch weiterhin den breiten Einsatz von Fingolimod im Interesse unserer Patienten für notwendig</b></p>	<p>Zum dieser Thematik wird auf die Ausführungen in dieser Stellungnahme unter den Punkten „<b>Schadensrisiko Fingolimod</b>“ und „<b>Zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlicher Behandlungsspielraum</b>“</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		verwiesen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

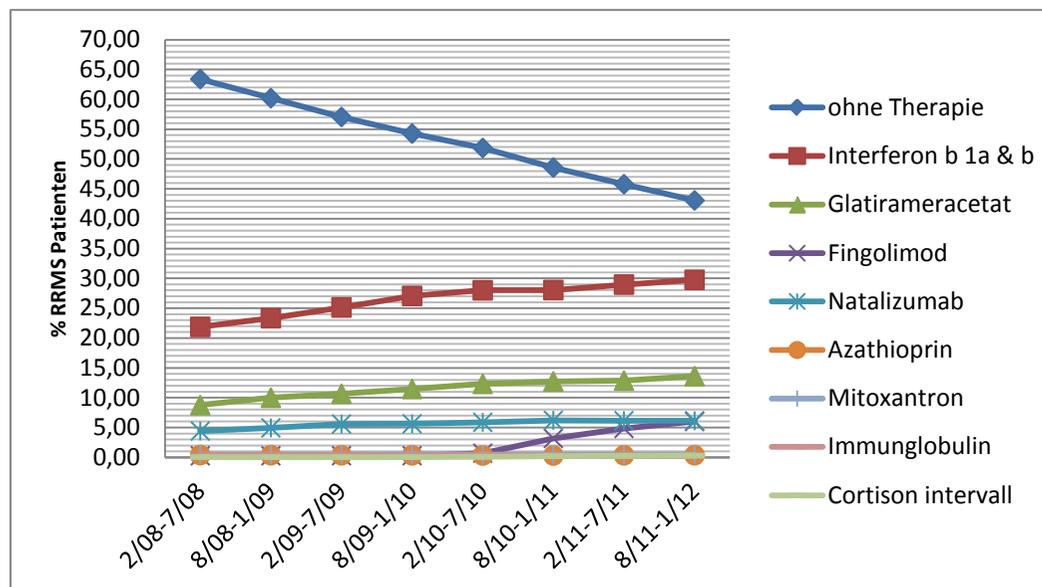
Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewertung A11- 23; 2.1 S. 3 ff	<p><b>NTC</b></p> <p>Dr. A. Bergmann</p> <p>Geschäftsführer</p> <p>Prof. Dr. St. Braune</p> <p>Wiss. Betreuung Datenbank</p> <p>Dr. M. Lang</p> <p>Beirat Studien / Datenbanken</p>	<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuß (GBA) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Dazu wurden drei Gruppen betrachtet (Vgl. Dossierbewertung A11-23; 2.1 S. 3)</p> <p>(1) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben (benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β), (2) IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) und (3) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.</p> <p>Die Transforms Studie (siehe (3)) habe einen Hinweis auf einen Benefit der mit Fingolimod behandelten Patienten gegenüber IFN-β 1a erbracht. Für die Populationen der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben (siehe (1)), sowie derjenigen Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben (siehe (2)), wurden keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vorgelegt.</p>	

	<p><b>Wir können in der Evaluation unserer Patienten zeigen, dass</b></p> <p>(1) nicht bei allen Patienten im Krankheitsverlauf unter First-line-Therapie mit Interferonen und Glatrameracetat eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden kann,</p> <p>(2) selbst bei der Reduktion von Schubraten unter First-line-Therapien eine schleichende Verschlechterung des EDSS als Marker der körperlichen Beeinträchtigung festzustellen ist.</p> <p>Dieses unterstreicht die Notwendigkeit für effiziente Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Mit Natalizumab steht zur Eskalationstherapie eine sehr gut wirksame Substanz zur Verfügung, die auch in unserem Kollektiv eine weitere Verschlechterung des EDSS bei diesen schwierigen Krankheitsverläufen verhindern kann und die Schubrate deutlich senkt. Unsere Daten zu Fingolimod bestätigen die Daten aus bisherigen Studien zur Wirkpotenz im Hinblick auf Schubrate und EDSS. Innerhalb eines Jahres wird die Schubrate auf das Niveau vor Zunahme der Krankheitsaktivität zurückgeführt. Die unter First-line-Therapie progrediente Verschlechterung des EDSS wird gestoppt, der EDSS in der kurzen Zeit von einem Jahr tendentiell sogar verbessert. Diese Daten stehen auch in Übereinstimmung mit den Zulassungskriterien von Fingolimod als wirksame Substanz der Eskalationstherapie.</p> <p><b>Die aktuelle Analyse zeigt darüber hinaus,</b></p> <p>(1) die therapeutische Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Interferonen und Copaxone im Hinblick auf Schubratenreduktion und EDSS bei Patienten mit Versagen der First-line-Therapie</p> <p>(2) eine sehr ähnliche Wirksamkeit wie Natalizumab im Hinblick auf Schubratenreduktion und EDSS bei Patienten mit Versagen der First-line-Therapie.</p> <p>Die Tatsache, dass unter First-line-Therapie sogar bei günstigem Verlauf eine schleichende Verschlechterung des EDSS im Mittel und damit bei einem relevanten Anteil von Patienten in Kauf genommen werden muss, läßt daran denken, nach sorgfältiger klinischer Prüfung Fingolimod auch als First-line-Substanz frühzeitig im Krankheitsverlauf einzusetzen. Dies spiegelt sich ja bereits im Zulassungsstatus der Substanz außerhalb Europas wieder.</p>	
--	--	--

	NTC	<p><b>Im Einzelnen zu unseren Analyseergebnissen:</b></p> <p><b>I. Charakteristik der Datenbank Multiple Sklerose der NeuroTransConcept</b></p> <p>In der Datenbank Multiple Sklerose sind derzeit Daten von 12.470 Patienten mit Multipler Sklerose mit Beobachtungszeiten bis zu 8 Jahre erfasst. Die Charakteristika der Datenbank entsprechen den Populationsdaten anderer Studien und Datenbanken bei Multipler Sklerose:</p> <p>71% weibliche Patienten, 29 % männliche Patienten im mittleren Alter von 45,4 Jahren (SD 12,4 Jahre), einer mittleren Erkrankungsdauer von 5,8 Jahren und mit folgenden Anteilen der verschiedenen Verlaufsformen: CIS (2,9%), RRMS (60,3%), SPMS (14,5%), PPMS (5,1%), Nicht definiert (4,6%)</p> <p><b>II. Analyse der medikamentösen Versorgung bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose</b></p> <p>Die aktuelle Diskussion zum Nutzen der bereits verfügbaren, aber auch der kommenden oralen Medikamente zur Schubprophylaxe hat uns angeregt unsere Datenbank im Hinblick darauf zu analysieren.</p> <p>In die Analyse eingeschlossen wurden 7.521 Patienten mit schubförmig remittierendem Verlauf der MS (RRMS), für die Verläufe innerhalb der letzten 4 Jahre ausgewertet wurden. Dieser Zeitraum erscheint aktuell interessant bzgl. des Stellenwertes und Nutzens der aktuell verfügbaren Therapieoptionen bei RRMS.</p> <p>In dieser Population beträgt die mittlere Schubrate pro Jahr über die vergangenen 4 Jahre 0,18 (SD 0,32), der EDSS Anfang 2012 2,10 (SD 1,7).</p> <p>Die Entwicklung der therapeutischen pharmakologischen Massnahmen zur Schubprophylaxe</p>	
--	-----	--	--

zeigt nachfolgende Graphik.

**Abb1. Prozentuale Anteile der Therapien zur Schubprophylaxe bei 7.521 Patienten mit RRMS zwischen 2/08 und 2/12**



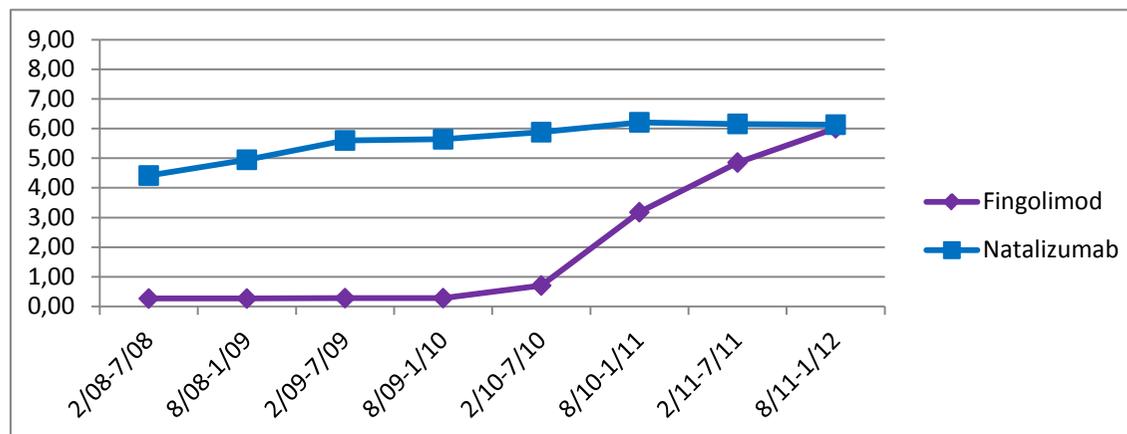
Der Anteil der Patienten ohne Schubprophylaxe hat innerhalb der 4 Jahre deutlich um 32% abgenommen. Zeitgleich steigen die Anteile der mit Interferonen (+8%) und Glatirameracetat (+4.8%) behandelten Patienten.

Die Anzahl der mit Natalizumab behandelten Patienten stieg von 4.4% in 2/08 auf zuletzt konstant 6.1%. Nach Zulassung von Fingolimod in 2010 werden aktuell 6% der Patienten damit behandelt.

Seit der Zulassung von Fingolimod stagniert der Anteil von Natalizumab. Die weist darauf hin,

dass Fingolimod entsprechend der Zulassungskriterien als gleichwertige Eskalationstherapie neben Natalizumab eingesetzt wird. Dazu passend verliefen die Entwicklungen der First-line Substanzen zur Schubprophylaxe unbeeinflusst durch die Zulassung von Fingolimod.

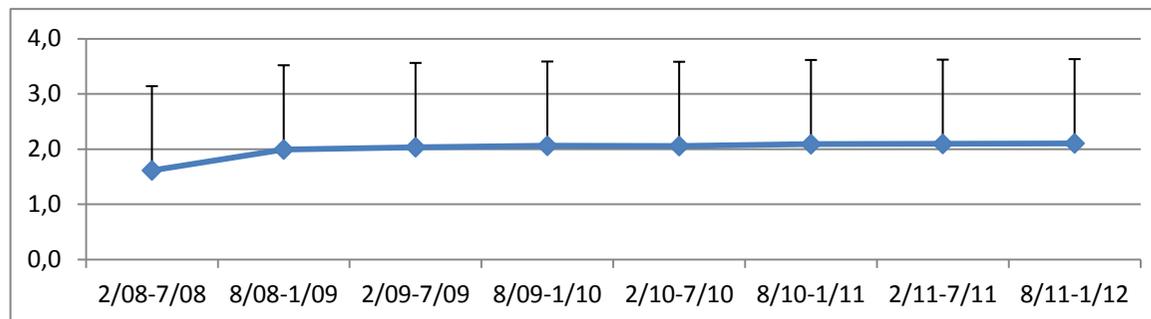
**Abb 2. Prozentualer Anteil der Therapie mit Natalizumab und Fingolimod bei 7.521 Patienten mit RRMS zwischen 2/08 und 2/12**



Betrachtet man die gesamte Population der RRMS Patienten so wird unter den Therapie-regimen zusammen mit den zumeist günstig verlaufenden Spontanverläufen ohne Therapie

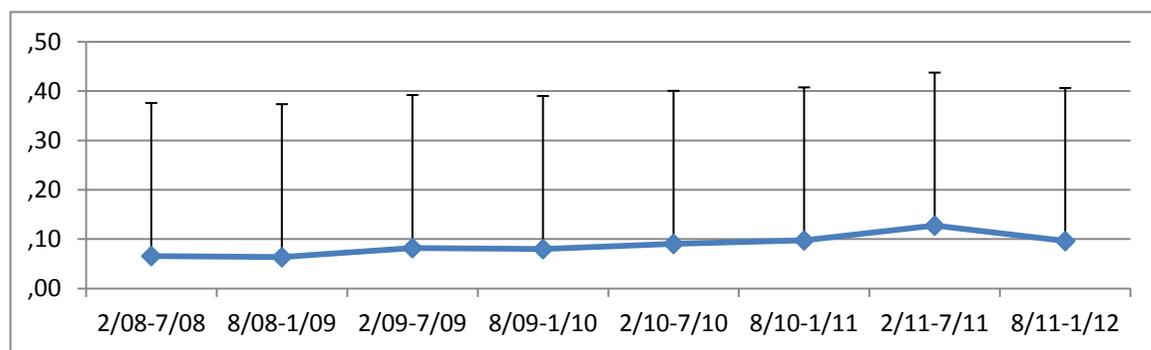
eine stabile Gesamtsituation erreicht.

**Abb 3. Mittlerer EDSS Score und SD bei 7.521 Patienten mit RRMS zwischen 2/08 und 2/12**



Die mittlere Schubzahl liegt erwartungsgemäß unter der aus den Zulassungsstudien der Vergangenheit, da eben auch sehr günstige Verläufe eingeschlossen sind.

**Abb 4. Mittlere Schubzahl pro Halbjahr mit SD bei 7.521 Patienten mit RRMS zwischen 2/08 und 2/12**



Folgende Wechsel zwischen den verschiedenen Therapieoptionen fanden im Beobachtungszeitraum statt:

<b>Prozentanteil der 7.521 RRMS Patienten mit Therapiewechsel</b>	<b>2/08- 7/08</b>	<b>8/08- 1/09</b>	<b>2/09- 7/09</b>	<b>8/09- 1/10</b>	<b>2/10- 7/10</b>	<b>8/10- 1/11</b>	<b>2/11- 7/11</b>
Interferon - Copaxone	0,5	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1
Copaxone - Interferon	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1
Interferon - Natalizumab	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
Copaxone - Natalizumab	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Interferon - Fingolimod				0,2	1,1	0,7	0,4
Copaxone - Fingolimod				0,1	0,3	0,4	0,1

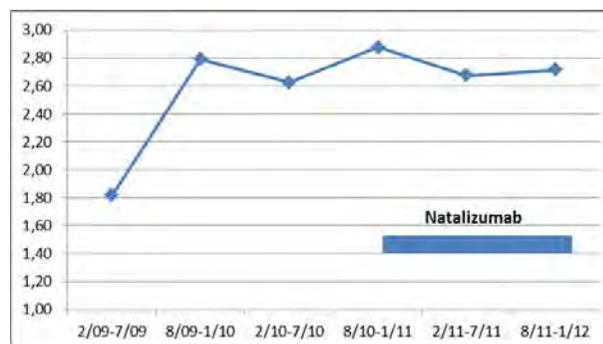
Als Trend ist deutlich erkennbar, dass die Wechselraten zwischen den First-line-Therapeutika über die letzten 2 Jahre deutlich zurückgehen von ca. 0,6% pro Halbjahr zwischen 2/08 und 7/09 auf zuletzt 0,2% pro Halbjahr. Offensichtlich erfolgt bei ungünstigem klinischen Verlauf der Therapiewechsel zwischen den First-line-Substanzen deutlich weniger häufig, vielmehr werden diese Patienten auf eine Eskalationstherapie mit Natalizumab oder Fingolimod umgestellt, was ja auch den Leitlinien entspricht.

### **III. Einfluss der verschiedenen Substanzen zur Therapie der RRMS auf den klinischen Verlauf**

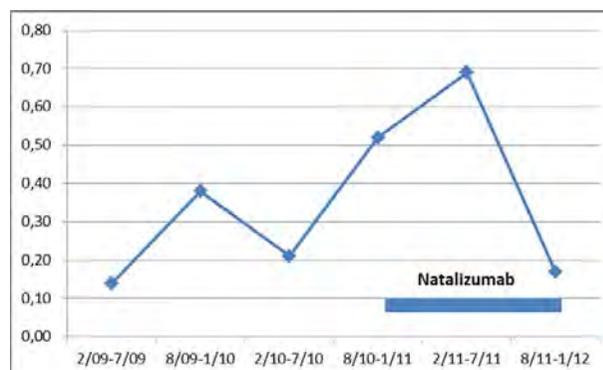
		<p>Nachfolgend werden die klinischen Parameter Schubrate und EDSS für die verschiedenen Therapieoptionen analysiert.</p> <p>Betrachtet werden zunächst die Patienten, die über die vergangenen 4 Halbjahre, d.h. von 2/10 bis 1/12, konstant eine der Substanzen zur Schubprophylaxe eingesetzt haben.</p> <p><b><u>Interferone (n=694)</u></b></p> <p>Die mittlere Schubfrequenz betrug 0,12 Schübe pro Jahr (SD 0,28), der EDSS verschlechterte sich in diesen 2 Jahren um 12% von 1,95 (SD 1,47) auf 2,19 (SD 1,55).</p> <p><b><u>Copaxone (n=349)</u></b></p> <p>Die mittlere Schubfrequenz betrug 0,12 Schübe pro Jahr (SD 0,28), der EDSS stieg in diesen 2 Jahren um 8% von 1,90 (SD 1,51) auf 2,05 (SD 1,64).</p> <p><b><u>Natalizumab (n= 196)</u></b></p> <p>Betrachtet man alle mit Natalizumab in den letzten 2 Jahren behandelten Patienten (n=349), so betrug die mittlere Schubfrequenz 0,12 Schübe pro Jahr (SD 0,29), der EDSS blieb konstant in diesen 2 Jahren mit 3,03 (SD 1,79) und 3,07 (SD 1,78). Dies erscheint um so bemerkenswerter, als es sich hier um Patienten handelt, deren Krankheitsverlauf unter Interferonen und/oder Glatirameracetat nicht gut kontrolliert werden konnte.</p> <p>Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu Fingolimod zu ermöglichen (siehe unten), wurden die Patienten aus der Datenbank ausgewählt, die ebenfalls nur im letzten Jahr mit Natalizumab</p>	
--	--	---	--

neu behandelt wurden bei unzureichender Vorbehandlung und gesondert analysiert (n=29)

**Abb. 5 EDSS Score pro Halbjahr bei 29 Patienten mit unzureichender First-line Prophylaxe und nach Umstellung auf Natalizumab**



**Abb 6. Schubrate pro Halbjahr bei 29 Patienten mit unzureichender First-line Prophylaxe und nach Umstellung auf Natalizumab**

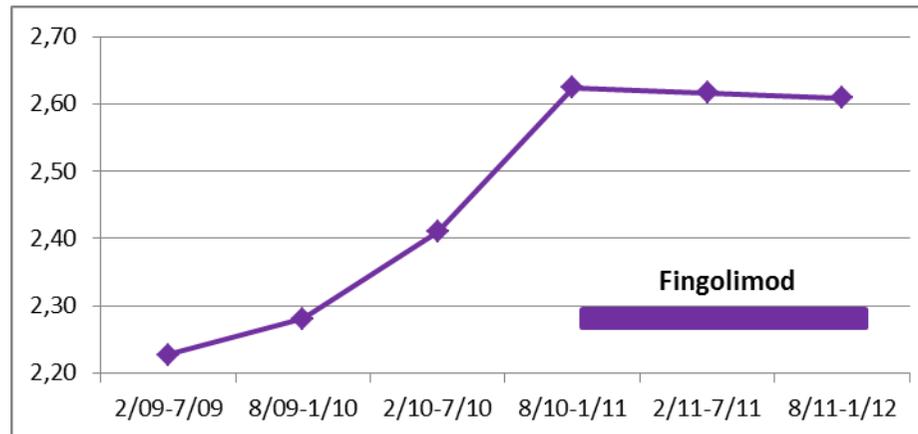


**Fingolimod (n=142)**

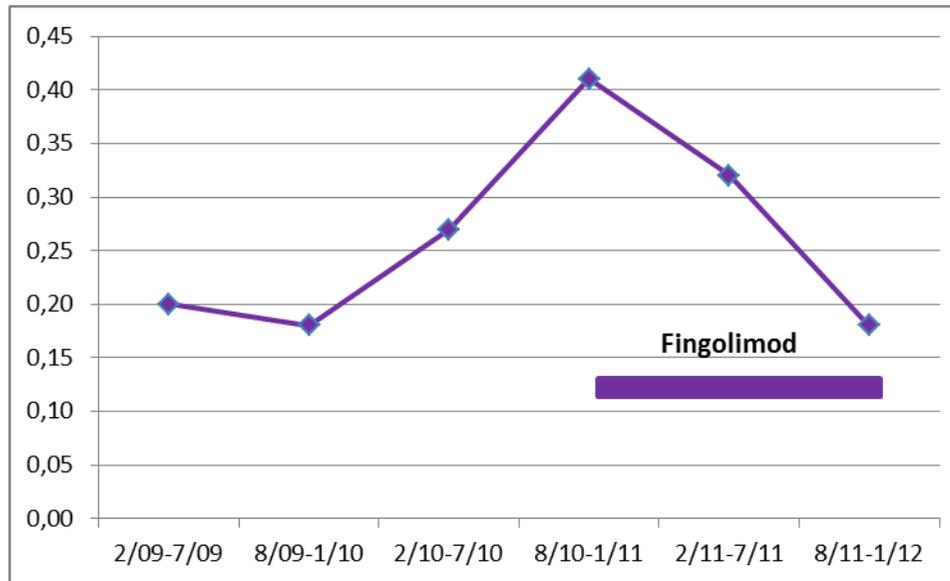
Nachdem Fingolimod erst mit der Zulassung in 2010 außerhalb klinischer Studien und

entsprechend den seither gültigen Zulassungskriterien eingesetzt werden konnte, liegen keine ausreichenden Patientenzahlen vor um eine aussagekräftige Beurteilung über einen 2jährigen Behandlungsverlauf zu ermöglichen, sodass wir uns aktuell auf eine kontinuierliche Behandlungsdauer von einem Jahr beschränken müssen. Insgesamt sind in unserer Datenbank 499 Patienten mit RRMS in Behandlung mit Fingolimod. Davon erhalten allerdings 262 Patienten Fingolimod über weniger als ein Jahr, bei weiteren 95 Patienten lagen keine ausreichenden Daten über den Verlauf der Krankheit und der Therapien vor der Behandlung mit Fingolimod vor. Damit wurden 142 Patienten in die Analyse eingeschlossen um den Einfluss der Therapie mit Fingolimod über 1 Jahr gegenüber der zweijährigen Vorbehandlung mit First-line-Substanzen zu evaluieren.

**Abb.7. EDSS Score bei 142 Patienten mit unzureichender First-line Prophylaxe und nach Umstellung auf Fingolimod**



**Abb 8. Schubrate pro Halbjahr bei 142 Patienten mit unzureichender First-line Prophylaxe und Umstellung auf Fingolimod**



Diese Daten zeigen den indikationsgerechten Einsatz von Fingolimod als Eskalationstherapie in der ambulanten neurologischen Versorgung der Multiplen Sklerose. Es unterstreicht die Wirksamkeit von Fingolimod bei Patienten, bei denen unter First-line-Therapie innerhalb eines Jahres vor Umstellung auf Fingolimod keine ausreichende Krankheitskontrolle zu erreichen war. Eine weitere Subgruppenanalyse im Hinblick auf die Dauer der Vorbehandlung mit First-line-Substanzen erscheint für eine Versorgungsanalyse nicht praxisnah und sinnvoll, da die Entscheidung zur Eskalationstherapie immer nur die letzten 6 bis 12 Monate zur Grundlage hat. Ob die zur Eskalation führende klinische Verschlechterung von EDSS und Schubrate durch Krankheitsaktivität per se oder ggf. Krankheitsaktivität durch Wirkverlust der First-line-Therapie z.B. durch Antikörperbildung bei Interferonen o.ä. bedingt ist, hat für die Therapieentscheidung zur Eskalation keinen Einfluss, unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung.

Im Vergleich zu Patienten unter kontinuierlicher Therapie mit Interferonen oder Copaxone, bei denen bisher keine Indikation zur Eskalationstherapie gesehen wurde, aber ein EDSS

		Anstieg in Kauf genommen werden muss, kann unter Fingolimod eine sehr rasche Stabilisierung, tendenziell sogar Besserung des EDSS, erreicht werden. Die Schubrate pro Halbjahr kehrt innerhalb eines Jahres auf das Niveau vor der Verschlechterung zurück.	
IQWiG	NTC	<p>Anmerkung: zur Stellungnahme des IQWiG</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Wir halten unter Berücksichtigung der Sicherheitsaspekte auch weiterhin einen breiten Einsatz von Fingolimod im Interesse unserer Patienten für notwendig.</b></p>	<p><b>Zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlicher Behandlungsspielraum</b></p> <p>Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><b>Schadensrisiko Fingolimod</b></p> <p>Die Überprüfung der Nebenwirkungsprofile im</p>

			<p>Rahmen der Nutzenbewertung ergab für Fingolimod ein mögliches erhöhtes Risikoprofil sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten mit kardialen Risiken. Zu dieser Thematik wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme der AkdÄ in diesem Dokument verwiesen.</p>
--	--	--	---

## 5.12 Stellungnahme der Biogen Idec GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Biogen Idec GmbH	Die Dossierbewertung A11-23 zur Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V enthält zwar in Anhang B die Darlegung potenzieller Interessenkonflikte externer Sachverständiger und eingebundener Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen, aber nicht die entsprechenden Stellungnahmen. Im Sinne einer größeren Transparenz wird die Veröffentlichung der Stellungnahme des externen Sachverständigen und der Vertreter der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft als sinnvoll erachtet.	<p><b>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</b></p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6, 27 7, 4	Biogen Idec GmbH	<p>Anmerkung: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA benennt der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung von Fingolimod folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatirameracetat für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN-β angesprochen haben.</li> <li>• IFN-β 1a i.m. für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben.</li> <li>• IFN-β 1a i.m. für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.</li> </ul>	<p><b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Kriterien und Entscheidungsgründe die zur der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden, sind unter B. Bewertungsverfahren, 2. Bewertungsentscheidungen, 2.1. zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dokument dargelegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß § 6 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Weiterhin wird in § 6 Absatz 3 ausgeführt, dass bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden muss, dass, sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben muss.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden die für die Nutzenbewertung von Fingolimod festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien für alle 3 definierten Patientengruppen als nicht angemessen angesehen. Wie im Folgenden dargestellt, haben die gewählten Vergleichstherapien weder eine Zulassung im entsprechenden Anwendungsgebiet noch würde ihre Anwendung in der jeweiligen Indikation dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkenntnisse entsprechen. Letzteres spiegelt sich in den Therapie-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose [1] und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [2] zur immunmodulatorischen Stufentherapie der schubförmigen MS wider</p> <p>Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Glatirameracetat (Copaxone<sup>®</sup>) sind gemäß Fachinformation [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln.</li> <li>• Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die zugelassenen Anwendungsgebiete für IFN-β 1a i.m. (Avonex®) sind gemäß Fachinformation [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben.</li> <li>• Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit entzündlichem Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose besteht.</li> </ul> <p>Somit verfügt weder Glatirameracetat (Copaxone®) über eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS und einer vollständigen Vorbehandlung mit IFN-β noch IFN-β 1a i.m. (Avonex®) über eine Zulassung zur Behandlung von</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$ oder von Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	

## Literaturverzeichnis

1. Rieckmann, P., *Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006)*. Der Nervenarzt, 2006. **77**(12): p. 1506-18.
2. Diener, H.-C., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 237 Tabellen*, 2008, Thieme: Stuttgart [u.a.]. p. 364-384.
3. Teva Pharma, *Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze*, 2011.
4. Biogen Idec Ltd, *Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung*, 2011.

### 5.13 Stellungnahme Prof. Arnold

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Prof. Dr. G. Arnold Klink für Neurologie, Kliniken Sindelfingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof. Dr. med. G. Arnold Klinikum Sindelfingen- Böblingen</p>	<p>Die vor wenigen Tagen mir zur Kenntnis gelangte Stellungnahme des IQWiG zum Produkt Fingolimod ist in ihrer Gesamtheit problematisch.</p> <p>Fingolimod ist nach Absprache mit der FDA und der EMA in einer Reihe von Zulassungsstudien sowohl gegen Placebo als auch gegen eine aktive Vergleichssubstanz (Interferon beta-1a i.m., Avonex®) zur first line-Therapie bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose untersucht worden. Alle anderen Unterformen der MS, wie primär progrediente, sekundär progrediente und rasch progrediente MS waren nicht Gegenstand des Zulassungsverfahrens.</p> <p>In Abweichung von der FDA hat die EMA dann eine Zulassung genehmigt, die, wie in der Nutzenbewertung zutreffend festgehalten ist, bis auf geringe Abweichungen der Zulassung von Natalizumab entspricht. Es wäre daher naheliegend gewesen, einen Vergleich bezüglich des Zusatznutzens mit Natalizumab anzustellen. Dieser Vergleich entspricht auch der klinischen Realität.</p> <p>Aus Gründen, die sich selbst einem in Zulassungsverfahren versierten, an vielen klinischen Prüfungen beteiligten und klinisch tätigen Arzt nicht erschließen, wird jedoch unterstellt, man könne bei Patienten, die vollständig (nach den Kriterien der Nutzenbewertung) mit Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b vorbehandelt sind, einen Wechsel auf Glatirameracetat (Copaxone®) vornehmen, entspricht</p>	<p><b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Kriterien und Entscheidungsgründe die zur der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden, sind unter B. Bewertungsverfahren, 2. Bewertungsentscheidungen, 2.1. zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dokument dargelegt.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht der klinischen Realität. Die sogenannten BEYOND- und REGARD-Studien zeigen, dass beide Substanzgruppen gleichwertig sind und ein Wechsel von der einen auf die andere Substanzgruppe keineswegs eine Eskalation darstellt, wie sie bei hochaktiven Patienten (entsprechend dem Zulassungstext von Fingolimod) gefordert werden müssten. Ein fehlender Zusatznutzen gegenüber Copaxone ist daher im klinischen Alltag irrelevant.</p> <p>Die Trennung von Interferon-Patienten, die vollständig oder unvollständig behandelt wurden, ist im klinischen Alltag ebenfalls wenig hilfreich. Die unvollständige Vorbehandlung kann dem mangelnden Nutzen von Interferon beta-1a i. m. oder einer hohen Nebenwirkungsrate oder einer hohen Schubrate geschuldet sein. Die Entscheidung zur Eskalation, die nach den Leitlinien sowohl mit Natalizumab als auch mit Fingolimod erfolgen könnte, erfolgt daher gegebenenfalls eher früher als nach einem Jahr. Ein Zusatznutzen gegenüber Interferon ist daher sinnvollerweise nicht zu untersuchen, da entsprechend dem Zulassungstext und der klinischen Erfahrung entschieden werden muss, wann die Gruppe der sogenannten Basistherapeutika (Interferone, Glatirameracetat) verlassen und eine Eskalation vorgenommen werden muss.</p> <p>Nach klinischem Verständnis ist daher die Indikation von Fingolimod zu vergleichen mit der Indikation von Natalizumab, . Ein Zusatznutzen gegenüber Natalizumab ist allerdings selbst ohne Literaturrecherche unschwer zu</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erkennen. Natalizumab-Therapie kann - stratifiziert nach Behandlungsdauer und Vortherapie - die Entwicklung einer potenziell tödlichen, im besten Fall schwer behindernden Erkrankung, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, bedeuten. Dieses Risiko besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt nach Kenntnis der Literatur bzw. persönlichen Mitteilungen aus Fachkreisen für Fingolimod nicht. Der Verzicht auf eine potenziell lebensbedrohliche Therapie zu Gunsten einer weitaus risikoärmeren Therapie muss noch nicht einmal statistisch berechnet werden.</p> <p>Bei Betrachtung der wissenschaftlichen Daten ist der juristische Aspekt der unterschiedlichen Therapien völlig außer Acht gelassen.</p>	
	<p>Fingolimod wird oral appliziert, wohingegen die Interferone ein- bis mehrmals pro Woche, Glatirameracetat täglich injiziert werden muss. Natalizumab wird intravenös gegeben.</p> <p>Juristisch gesehen stellt jede Verletzung der Haut eine Körperverletzung dar. Bei der Wahl der Therapie muss der Arzt auf diesen Sachverhalt hinweisen und stets Therapiealternativen aufzeigen. Dies spielt in der Wahl der Differenzialtherapie der sogenannten Basis-therapeutika eine erhebliche Rolle. Auch wenn beim gegenwärtigen Zulassungsstand für Europa ein Vergleich mit Glatirameracetat und Interferonen sich verbietet, ist in juristischem Sinne schon ein erheblicher Nutzen dadurch gewonnen, dass mit der Fingolimod-Therapie die Körperverletzung entfällt. Gleiches gilt für Natalizumab, welches monatlich über eine intravenöse Infusionsnadel</p>	<p><b>Orale Therapie mit Fingolimod</b></p> <p>Auswertungen zu Vorteilen hinsichtlich der Applikationsart oral versus intramuskulär, wie z.B. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden im Dossier weder für die Gesamtpopulation noch für die Patientenpopulation c) erhoben und dargestellt und können deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht bewertet werden (siehe hierzu unter C. 5.1: Stellungnahme der Firma Novartis, "Orale Therapie mit Fingolimod", in diesem Dokument).</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegeben wird und damit ebenfalls einer Körperverletzung unterliegt.</p> <p>Nicht unkommentiert bleiben können die statistischen Methoden, die für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Studienpopulation, die herangezogen wurde, ist eine Subpopulation der sogenannten TRANSFORMS-Studie mit 27 Patienten unter Fingolimod und 30 Patienten unter Interferon beta-1a. Eine statistische Analyse bei derartig geringen Patientenzahlen ist nicht statthaft. Aus den genannten Gründen kann mit den üblichen Methoden keine Bewertung erfolgen. Die zu testende Nullhypothese war ja, dass ein Zusatznutzen von Fingolimod (gegen welche Substanz auch immer) nicht vorliegt. Diese Nullhypothese kann aber nicht verworfen werden. Damit wäre eigentlich die Alternativhypothese anzunehmen gewesen.</p> <p>.</p>	
	<p>Unabhängig vom problematischen Begriff des Nutzens und des Zusatznutzens ist im Falle von Fingolimod die ungewöhnliche Situation zu bewerten, dass eine Zulassung nicht aufgrund von umfänglichem Studienmaterial, sondern abweichend von den vorliegenden Studien in Analogie zu einer bereits vorhandenen Substanz erfolgte. Diese methodische Problematik wird im Dossier weder erwähnt noch kritisch bewertet. Es ist jedoch ein grundlegender Denkfehler, zu postulieren, dass wenn etwas statistisch nicht belegt werden kann, es auch nicht vorhanden ist. Im Falle von Fingolimod ist aus</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	genannten Gründen, unabhängig von jeder Statistik, der Zusatznutzen gegenüber Natalizumab zu suchen, welcher in einer erheblich größeren Sicherheit liegt	

## Literaturverzeichnis

- (1) DGN. Leitlinien der DGN 2008, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008 [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf)

#### 5.14 Stellungnahme PD Dr. Kornhuber

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	PD Dr. M.E. Kornhuber/Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die Firma Novartis möchte für Fingolimod einen Zusatznutzen anerkennen lassen, und zwar für 3 Patientenpopulationen, die vom IQWiG folgendermaßen umrissen wurden:

- Gruppe 1: Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN- $\beta$ ) angesprochen haben,
- Gruppe 2: IFN- $\beta$  1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- $\beta$  erhalten haben,
- Gruppe 3: IFN- $\beta$  1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.

Das IQWiG sieht einen evtl. vorhandenen, geringen Zusatznutzen lediglich für Gruppe 3 (IFN- $\beta$  1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS). Für die anderen beiden Patientenpopulationen (Gruppe 1 und 2) seien keine ausreichenden Daten verfügbar gewesen.

## **Stellungnahme:**

1. Eine Nutzenbewertung von Patienten in Gruppe 1 (Nutzen von Fingolimod gegenüber Patienten, die unter Glatirameracetat weiterhin eine hohe Schubaktivität zeigen):

Das IQWiG bemängelt, dass keine genügende Datengrundlage vorliegt, um einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat zu begründen. Tatsächlich liegen kaum Daten vor, die einen direkten Vergleich von Schub- und

Progressionsparametern bei MS-Patienten, die mit Glatirameracetat bzw. Fingolimod behandelt wurden zulassen. Bei der Bewertung ist daher auf bereits vorliegende vergleichende Studien zum Einfluss von Interferon beta und Glatirameracetat auf die Schubhäufigkeit bei MS-Patienten zurückzugreifen. Diese Studien haben keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Glatirameracetat und Interferon beta gezeigt. Die umfangreichste dieser Studien ist die von Mikol et al. (2008; bereits im Modul 4, Vorgangsnummer 2011-04-15-D-004, des pU aufgeführt). Wir hatten bereits 2005 in einer Analyse von Studien zur Wirksamkeit verschiedener Immuntherapeutika bei MS konstatiert, dass die Wirkung der gängigen Mittel inklusive Glatirameracetat, beta-Interferon und Azathioprin keinen Unterschied zeigt, und dass die Wirksamkeit dieser Mittel bei MS als allenfalls mäßig einzustufen ist (Kornhuber et al., 2005). Wenn man die Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Placebo und gegenüber Interferon beta in den Zulassungsstudien für Fingolimod zugrunde legt (Kappos et al., 2010; Cohen et al., 2010), kommt man nicht daran vorbei, dass Fingolimod eine deutlich stärkere Wirkung zeigt als beta-Interferon, Glatirameracetat und Azathioprin. – Wenn man eine Überlegenheit der Wirkung von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat bzw. Azathioprin nicht anerkennt, hieße dies praktisch, dass Therapieversager unter diesen Mitteln zunächst auf Interferon beta umgestellt werden müssten. Diese Patienten könnten danach erst nach erneutem Therapieversagen nach einer Mindest-Therapiedauer von 1 Jahr Fingolimod erhalten. Dies hätte gravierende Konsequenzen für das Verordnungsverhalten. Der primäre Einsatz z.B. von Glatirameracetat würde zugunsten von beta-Interferon zurückgehen. Das heißt, dass das aktuelle Verfahren zum Zusatznutzen von Fingolimod gravierende – und evtl. nicht beabsichtigte Folgen für MS-Basistherapeutika und deren Hersteller nach sich ziehen könnte.

Ferner sollte bei der Bewertung fairerweise beachtet werden, dass der Nachweis der Wirksamkeit für Fingolimod lediglich gegenüber der intramuskulären Verabreichung von Interferon beta-1a geführt wurde. Wenn man sich der Argumentation des IQWiG anschliesse, müsste man für Patienten, die unter subkutan verabreichten beta-Interferonpräparaten weiterhin eine hohe Schubrate aufwiesen, fordern, dass diese zunächst auf intramuskulär verabreichtes Interferon umgestellt werden. Erst wenn

unter dieser Applikationsform nach einer Mindest-Therapiedauer von 1 Jahr weiter eine hohe Schubaktivität persistierte, könnte auf Fingolimod gewechselt werden. An einem solchen Vorgehen kann niemand wirklich ein Interesse haben.

2. Für Patienten mit hochaktiver RRMS der Gruppe 2, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- $\beta$  erhalten haben (also in der Regel mindestens 1 Jahr) stellt das IQWiG fest, dass keine hinreichende Datengrundlage vorhanden ist.

Tatsächlich kann bei den meisten MS-Patienten die Behandlung mit Interferon beta in der Regel über 1 Jahr abgewartet werden, es sei denn Nebenwirkungen oder ausgeprägte Behinderung lassen eine weitere Anwendung als nicht zumutbar erscheinen. Wenn sich diese Nebenwirkungen auf das Arzneimittel beziehen lassen, erscheint es zumutbar, auf ein anderes Basistherapeutikum zu wechseln, also etwa von Interferon beta auf Glatirameracetat oder umgekehrt. Wenn die Nebenwirkungen mit der Injektionstherapie als solcher zusammenhängen (z.B. Handhabung von Spritzen bzw. Injektoren), sollte die Anwendung von Fingolimod als oralem Therapeutikum zu Lasten des Kostenträgers möglich sein.

3. Für Patienten der Gruppe 3 (Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS) sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen hinsichtlich Schubrate und Krankheitsprogression.

Wir denken, dass trotz der geringen Patientenzahl in dieser Gruppe immerhin eine Tendenz für die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Interferon beta 1a eingeräumt werden muss. Immerhin blieben alle 27 mit Fingolimod behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum ohne Behinderungsprogression, während dies bei den 30 mit beta-Interferon behandelten MS-Patienten bei 26 Patienten der Fall war ( $p = 0,054$ ). Dies bedeutet, dass keiner der MS-Patienten unter Fingolimod eine relevante Behinderungsprogression aufwies, während dies bei 4 von 30 Patienten unter beta-Interferon der Fall war. – Gerade diese Gruppe von MS-Patienten mit rascher Behinderungsprogression bedarf baldmöglichst einer hoch wirksamen Therapie,

die in Form von Fingolimod verfügbar ist. Diese Patientengruppe stellt ganz jenseits der individuellen Belastungen gerade durch die zunehmende Behinderung ein großes volkswirtschaftliches Problem dar. Dies ergibt sich nicht nur durch die direkten Therapiekosten sondern mehr noch durch Arbeitsausfall, vorzeitige Invalidisierung und vermehrte Pflegeaufwendungen. Wir würden aus diesen Gründen empfehlen, eine besonders effektive Therapie gerade dieser Patientengruppe zeitnah zugänglich zu machen und nicht erst dann, wenn Injektionen mit beta-Interferon allein deshalb nicht mehr vorgenommen werden können, weil im Krankheitsverlauf die eigene Geschicklichkeit dafür nicht mehr ausreicht.

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PD Dr. M.E. Kornhuber	Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat ist bei Patienten mit schubhaft remittierender Multipler Sklerose als gegeben anzunehmen. Grund: Starke indirekte Evidenz aufgrund der nicht überlegenen Wirksamkeit bei Multipler Sklerose von Glatirameracetat im Vergleich zu Interferon beta	Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.
PD Dr. M.E. Kornhuber	Zusatznutzen von Fingolimod ist bei Patienten mit schubhaft-remittierender Multipler Sklerose als gegeben anzunehmen, wenn Injektionstherapie mit Glatirameracetat bzw. Interferon beta nicht möglich ist, und zwar aufgrund von Nebenwirkungen oder aufgrund von Behinderung	Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.
PD Dr. M.E. Kornhuber	Zusatznutzen von Fingolimod bei Patienten mit rasch progredienter, schwerer schubhaft verlaufender Multipler Sklerose als gegeben anzunehmen. Grund: Schwache direkte Evidenz für	Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

	eine Wirksamkeit in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Interferon beta. Ferner starke indirekte Evidenz einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Interferon beta im Allgemeinen.	
--	---	--

## Literaturverzeichnis

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Bhupendra O, Khatri MD, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L, for the TRANSFORMS study group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-415.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, for the FREEDOMS study group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.

Kornhuber ME, Presek P, Zierz S. Unterschiedliche Wirkung der Immuntherapie auf Schübe und schleichende Progression bei Multipler Sklerose: Deutung und Konsequenzen für die Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2005; 73: 143-149.

Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903-14.

### 5.15 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dr. Susanne Schöbel / Dr. Dietrich Knoerzer</p>	<p><b>Veröffentlichung der Beiträge externer Sachverständiger sowie von Patientenorganisationen</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und eine Patientenvertreterin eingebunden. Die Fragen an diese externen Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Das IQWiG veröffentlicht den Fragenkatalog und die Antworten des externen Sachverständigers und der Patientenvertreterin im Anhang der Nutzenbewertung.</p>	<p><b>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</b></p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständiger : . Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dr. Susanne Schöbel / Dr. Dietrich Knoerzer	<p><b>Operationalisierung des Zusatznutzens</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung ergibt sich aus Sicht des IQWiGs ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β. Dieser Anhaltspunkt ergibt sich aus dem Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome unter Berücksichtigung der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls des relativen Risikos der Nebenwirkung „grippeähnliche Symptome“ liegt laut Tabelle 10, S.22 bei 0,91. Wie eine Operationalisierung dieses Wertes erfolgt, ist in der Nutzenbewertung des IQWiGs jedoch nicht nachvollziehbar, da keine Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie eine entsprechende Methodik dargestellt oder zitiert wird. Da es sich bei der Operationalisierung des Zusatznutzens um ein zentrales und entscheidendes Element der Nutzenbewertung handelt, ist es zwingend notwendig, dass dieser Prozess sowohl für den pU als auch für die Öffentlichkeit transparent dargestellt wird.</p> <p>Sollte die Operationalisierung des Zusatznutzens wie in vorangegangenen Nutzenbewertungen erfolgt sein (1), so ist anzumerken, dass die Operationalisierung des Zusatznutzens unseres</p>	<p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><b>-Methodik-</b></p> <p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Fingolimod. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erachtens nicht vom IQWiG getroffen werden kann, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt. Vielmehr wird die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar.</p> <p><u>Vorschlag:</u> Die Darstellung der Operationalisierung erfolgt transparent und nachvollziehbar. Das BMG regelt die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.30, Zeile 16-19</p> <p>S.47, Zeile 1 ff.</p> <p>S.48, Zeile 16-17</p> <p>S.51, Zeile 11 ff.</p>	<p>Dr. Susanne Schöbel / Dr. Dietrich Knoerzer</p>	<p><b>Bildung von Teilpopulationen und Zuweisung der Vergleichstherapie</b></p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA das zugelassene Anwendungsgebiet von Fingolimod in drei Populationen aufgeteilt. Glatirameracetat wurde dabei als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise ein Jahr andauernden) Zyklus mit IFN-β angesprochen haben, festgelegt.</p> <p>Das IQWiG stuft den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat als nicht belegt ein, da seitens des pU keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden. Für den direkten Vergleich von Fingolimod vs. Glatirameracetat lagen keine Studien vor, weshalb der pU einen indirekten Vergleich mit Placebo und den</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen IFN-<math>\beta</math>-Präparaten als mögliche Brückenkomparatoren durchgeführt hat. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die einen indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der relevanten Patientenpopulation erlauben. In Folge dessen erweiterte der pU das Einschlusskriterium „Indikation“ für den indirekten Vergleich auf alle Patienten mit RRMS, mit der Begründung, dass es sich dabei um die bestverfügbare Evidenz handele. Das IQWiG merkt an, dass „jede Evidenz – sowohl eine bestverfügbare als auch eine für eine Fragestellung bestmögliche Evidenz – grundsätzlich dazu geeignet sein muss, die jeweilige Fragestellung zu beantworten. Ist dies nicht gegeben, ist auch die vermeintlich bestverfügbare Evidenz für eine Fragestellung irrelevant“ (2).</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Einteilung von Patientenpopulationen in Studien, die für einen unmittelbaren Vergleich herangezogen werden und genau den vom G-BA vorgenommenen Kriterien entsprechen, kann unmöglich sein, wenn solche Subgruppen in den relevanten Studien nicht</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>prädefiniert wurden bzw. wenn die für die Subgruppenbildung benötigte Informationen nicht zugänglich ist. Folglich ist eine solche Analyse möglicherweise nicht durchführbar.</p> <p>Seitens des Gesetzgebers muss eine Methodik zur Problemlösung angeboten werden, wenn die durch den G-BA vorgegebene Einteilung der Patientenspopulation keinen direkten oder indirekten Vergleich erlaubt. Dem pU muss die Möglichkeit gegeben werden, sich einem vom G-BA auferlegten Vergleich zu unterziehen.</p>	
S.34, Zeile 34 bis S.35, Zeile 1  S.35, Zeile 43	Dr. Susanne Schöbel / Dr. Dietrich Knoerzer	<p><b>Validierung &amp; Etablierung von Fragebögen</b></p> <p>Für die Beurteilung der Verwendbarkeit von Fragebögen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Nutzenbewertung von Fingolimod teilweise, aber nicht durchgängig zwei Kriterien, die Etablierung und die Validierung, verwendet. Es ist aktuell nicht nachvollziehbar, wie</p>	<p><b>EDSS</b></p> <p>Zur Thematik der in dieser Nutzenbewertung relevanten Skalen wird auf die Stellungnahme von Prof. Kugler unter dem Punkt „Endpunkte und EDSS“ in diesem Dokument verwiesen.</p>



Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
21-24		<p>Instrument). Hier wurde in der Nutzenbewertung auf eine Kategorie „in Teilbereichen auf gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ bezogen rekurriert anhand dessen der Fragebogen als relevanter Endpunkt akzeptiert wurde. Es ist nicht nachvollziehbar wie diese Kategorie abgegrenzt ist und welche weiteren Kategorien zu einer Einschätzung „geeignetes Instrument“ führen.</p> <p>Da es sich bei der Operationalisierung von Validierung und Etablierung in Bezug auf die Akzeptanz der dargestellten Endpunkte und folglich für den Verlauf der Nutzenbewertung um zentrale Elemente handelt, müssen diese nachvollziehbar und einheitlich dargestellt werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

(1) Yvonne-Beatrice S, Andreas G, Thomas K, Michaela FK, Anja S, Guido S, et al. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. S.89-S.92. 2011. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ref Type: Generic

(2) Volker V, Lars B, Andreas G, Elke H, Thomas K, Michaela FK, et al. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. S.51. 2012. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ref Type: Generic

### 5.16 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod / Gilenya
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Merck Serono GmbH	<p><b>2.2 Fragestellung</b></p> <p><i>Eine frühzeitige Veröffentlichung der Vergleichstherapie, z.B. zu Beginn der Nutzenbewertung, ist notwendig, um eine entsprechende Diskussion und wissenschaftliche Absicherung zu ermöglichen.</i></p> <p>Fingolimod (Gilenya®) wurde am 15.04.11 in Deutschland eingeführt. Die Zulassung der EMA beschränkt die Anwendung von Fingolimod auf die Eskalationstherapie der Multiplen Sklerose (MS).</p> <p>Für die am 16.01.2012 publizierte Dossierbewertung „Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ wurde das Anwendungsgebiet von Fingolimod in drei Subgruppen aufgespalten, die sich aus dem Anwendungsgebiet nur bedingt ableiten lassen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β</b></li> <li>• <b>Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β</b></li> <li>• <b>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</b></li> </ul>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für jede dieser Subgruppen wurde jeweils eine Vergleichstherapie bestimmt. Für die erste Subgruppe wurde dabei Glatirameracetat, für die beiden anderen Subgruppen jeweils Interferon beta-1a/1b ausgewählt. Diese Wirkstoffe wurden zwischen 1995 und 2001 in Deutschland eingeführt basierend auf klinischen Studien mit breiten Patientenkollektiven und unterschiedlicher Vorbehandlung. Es handelt sich bei ihnen um Wirkstoffe der <i>Basistherapie</i>. Entsprechend der aktuellen evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Multiplen Sklerose Therapie Konsensus Konferenz (MSTKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist allerdings Natalizumab (Tysabri®) mit nahezu identisch formuliertem Anwendungsgebiet in der <i>Eskalationstherapie</i> als Standard etabliert [2].</p> <p>Der Einsatz der Basistherapie bei Patienten, deren Krankheitsverlauf trotz dieser nicht stabilisiert werden kann, bzw. die eine rasch fortschreitende schwere RRMS aufweisen, entspricht nur eingeschränkt den aktuellen Leitlinien. Allerdings muss nach AM-NutzenV § 6 „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ... eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein.“ Demgegenüber verweist die „Bewertung der Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35b Abs. 3 SGB V zur Anwendung von IVIG im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose“ vom 21.06.2010 [1] auf Natalizumab bzw. Mitoxantron für die Eskalationstherapie. Hinsichtlich der ersten beiden Subgruppen für die Bewertung von Fingolimod</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>findet sich hier folgende Aussage: „Das Problem der NON-Responder unter diesen zugelassenen Therapiekonzepten ist derzeit nicht systematisch untersucht.“</p> <p>Die Wahl einer Vergleichstherapie, die nur im weiteren Sinne „dem Anwendungsgebiet zugehörig“ ist oder „grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet“ (AM-NutzenV §§ 5, 6), also nicht tatsächlich eine Alternative in der konkreten Versorgungssituation darstellt, trägt somit nicht zur Einschätzung des therapeutischen Nutzens eines Wirkstoffs bei.</p> <p>Ein frühzeitiger Diskurs der Vergleichstherapie sowie der gebildeten Subgruppen wäre wünschenswert, z.B. durch Veröffentlichung der vorgeschlagenen Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Dossierannahme.</p>	
Merck Serono GmbH	<p><b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b></p> <p><i>Durch eine Vorprüfung sollte von G-BA/IQWiG sichergestellt werden, dass ein Nutznachweis gegenüber der bestimmten Vergleichstherapie auch für die entsprechenden Subgruppen, z.B. mittels indirektem Vergleich, möglich ist, um Aussagen für den Versorgungsalltag zu erhalten.</i></p> <p>Für die Festlegung der Vergleichstherapie erfolgt – wie anderenorts dargestellt – eine Literatur-Recherche sowie Bewertung nationaler/internationaler Leitlinien durch G-</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA/IQWiG. Unklar ist, ob hier bereits geprüft wurde, ob die an den Hersteller gestellten Anforderungen hinsichtlich Subgruppen durch die Datenlage der Vergleichstherapie gedeckt sind.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden die Daten der aktiv kontrollierten Zulassungsstudie herangezogen, um die vom G-BA/IQWiG definierten Subgruppen zu beschreiben. Lediglich für die dritte Subgruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS war es dabei möglich, entsprechende Daten vorzulegen auch im Vergleich zu der von G-BA/IQWiG gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die anderen Subgruppen war dies nicht möglich.</p> <p>Daher ist zu begrüßen, dass nach AM-NutzenV §5 auch ein indirekter Vergleich zulässig ist <i>„Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor ..., können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.“</i></p> <p>Durch die Literaturrecherche konnten für die Vergleichstherapie keine Studien/Publikationen identifiziert werden, die ebenfalls Subgruppen analysierten, die den nun geforderten Charakteristika entsprachen. Daher erfolgte eine Erweiterung der Suchstrategie auf alle ein breiteres Patientenkollektiv, alle</p>	<p><b>Indirekter Vergleich</b></p> <p>Zum Thema Patientenpopulation a) und indirekter Vergleich“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis - Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie , indirekter Vergleich - in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit RRMS, wie sie in den Publikationen berichtet werden. Für den indirekten Vergleich wurde Placebo als Brückenkomparator verwendet. Jedoch wurde diese Erweiterung der Suchstrategie vom IQWiG nicht akzeptiert. Somit wurden nach Auffassung des Instituts für die Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math> erhalten hatten, keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p>Allerdings bleibt hier zu diskutieren, inwiefern dem Hersteller eines neuen Wirkstoffes anzulasten ist, dass gerade für die vom G-BA/IQWiG fixierte Vergleichstherapie die detaillierten, kleinstzelligen Subgruppenanalysen in den Publikationen von Studien mit breiten Patientenkollektiven nicht dargestellt werden. Hier wäre eine Vorprüfung der Datenlage durch G-BA/IQWiG bei Bestimmung der Vergleichstherapie/Subgruppen sowie eine offene Diskussion im Verlauf der Dossiererstellung bzw. der Nutzenbewertung zur Entwicklung des indirekten Vergleichs wünschenswert.</p> <p>Darüber hinaus ist für die Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a eine stärkere Interaktion zwischen G-BA/IQWiG und dem pharmazeutischen Hersteller anzuregen, um gerade Fragen hinsichtlich der Operationalisierung der geforderten Patientensubgruppen, Endpunkten oder auch bei der Planung von indirekten Vergleichen bereits frühzeitig zu klären.</p>	
Merck Serono GmbH	<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit</b>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><i>Die Festlegung der Patientengruppen für Bewertungen nach § 35a muss sowohl den Versorgungsalltag im Blick haben, als aussagekräftige Analysen der Studiendaten ermöglichen.</i></b></p> <p>Durch die Zulassung ist eine positive Nutzen-Risiko-Einschätzung des neuen Wirkstoffs erfolgt, basierend auf den Zulassungsstudien des Herstellers.</p> <p>Das „Target Profile“ eines neuen Wirkstoffes, das der Planung der Phase III-Studien zugrunde liegt, weicht oft abweichend von dem tatsächlich zugelassenen Anwendungsgebiet ab. Dem Entwicklungsprogramm, wie es Jahre vor Markteinführung mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wird, liegt das „Target Profile“ zugrunde. Dass während der klinischen Entwicklung weitere Kriterien zur Charakterisierung der Zielpopulation eingeführt werden, die noch nicht Eingang in die Einschlusskriterien der Studien gefunden haben, oder Veränderungen des Versorgungsalltags, die hier ebenfalls aufgrund des zeitlichen Abstandes nicht berücksichtigt werden konnten, kann im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dem Unternehmen angelastet werden.</p> <p>Denn gerade das im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgende „slicing“ der Indikation, mit Beschränkung auf eine enge Patientengruppe, versucht die Patientenpopulation herauszuarbeiten, die einen besonderen Nutzen von einer Therapie mit dem neuen Wirkstoff hat.</p> <p>Direkte Evidenz, als Grundlage der frühen Nutzenbewertung nach § 35a, kann erst nach Bekanntgabe des tatsächlichen</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebietes generiert werden. Bis zu diesem Zeitpunkt muss mit der vorhandenen Evidenz eine Nutzenabschätzung erfolgen.</p> <p>Eine kleinzellige Aufteilung des Anwendungsgebietes durch G-BA/IQWiG in Subgruppen sowie deren Anwendung auf die durchgeführten Zulassungsstudien führt dabei zu so kleinen Patientenzahlen, dass ein Erkenntnisgewinn mit einer aussagekräftigen Ergebnissicherheit für den Versorgungsalltag nicht zu erwarten ist.</p>	
Merck Serono GmbH	<p><b>1.1 Verlauf des Projektes</b></p> <p><i>Die Antworten der eingebundenen wissenschaftlichen Beratern und Patientenvertretern sollten auf eine breitere Basis gestellt werden, u. a. durch Einbindung mehrerer Experten sowie durch eine frühzeitige Veröffentlichung der Fragen und Antworten.</i></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung werden je ein medizinisch-fachlichen Berater und ein Patientenvertreter zu den Themenbereichen von Krankheitsbild, Therapiezielen und Versorgungsalltag sowie therapeutischem Bedarf befragt. Diese Fragen und Antworten sind natürlich entscheidend für die Nutzenbewertung und sollten im Sinne der Transparenz ebenfalls öffentlich gemacht werden. Außerdem ist die Frage nach der Repräsentativität der ausgewählten Berater und Patientenvertreter zu stellen. Hier wäre eine Befragung im</p>	<p><b>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</b></p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sinne eines DELPHI-Panels bzw. die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften anzuregen. Die frühzeitige Veröffentlichung des Fragen- und Antwortkatalogs würde nicht nur eine allgemeine Diskussion hierzu ermöglichen, sondern auch das Ergebnis auf eine breitere Basis zu stellen.</p>	

## Literaturverzeichnis

[1] BfArM – Expertengruppe Off-Label-Use Intravenöse Immunglobuline bei der Multiplen Sklerose

[http://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/DE/Arzneimittel/3\\_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/IVIG\\_MS.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/3_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/IVIG_MS.pdf?__blob=publicationFile) [Abgerufen 03.02.12]

[2] DGN Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose

[http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf) [Abgerufen 03.02.12]

### 5.17 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BPI	<p><b>Bildung der Patientenpopulationen (Indikation) und Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien</b></p> <p>„Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β),</li> <li>○ IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) und</li> <li>○ IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.“</li> </ul>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p> <p><b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Kriterien und Entscheidungsgründe die zur der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden, sind unter B. Bewertungsverfahren, 2. Bewertungsentscheidungen, 2.1. zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dokument dargelegt.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Gemäß Fachinformation (1) ist Fingolimod für folgende Patientengruppen zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.</li> <li>○ Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich</li> </ul>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführten MRT.“</p> <p>Die vorgenommene Aufteilung in 3 Patientenpopulationen und die daraus abgeleitete Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA widerspricht den aktuellen Leitlinien der DGN und den damit verbundenen Konsequenzen für den klinischen Alltag (2).</p> <p>Begründung:</p> <p><b>Fehlende Definition „hochaktive/schwere RRMS“</b></p> <p>In den aktuell gültigen Leitlinien der DGN zur Therapie der Multiplen Sklerose und in der wissenschaftlichen Literatur findet sich keine allgemeingültige Definition „hochaktive schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)“ bzw. „rasch fortschreitende schwere RRMS“. Es gibt lediglich Hinweise auf günstigere/ungünstigere klinische und subklinische Prognosefaktoren für den weiteren Verlauf (3). Der Verlauf der MS kann interindividuell sehr verschieden sein, so dass der behandelnde Neurologe gefordert ist für jeden Patienten individuell zu entscheiden, welche Therapiestrategie am meisten Erfolg verspricht.</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zulassungen der einzelnen Präparate und die Leitlinien der DGN geben dabei den Rahmen vor:</p> <p>So empfehlen sie den Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung. Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie wird die Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN-β auf GA und umgekehrt) bzw. eine Therapieeskalation empfohlen.</p> <p><b>Definition „hochaktive/schwere RRMS“ laut Zulassung</b></p> <p>Die Beschreibung „hochaktive schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)“ bzw. „rasch fortschreitende schwere RRMS“ ist historisch zu sehen als eine operationale Definition von Patienten durch die europäische und US-amerikanische Zulassungsbehörde im Juli 2007 (vgl DGN Leitlinien S. 14). Ohne direkte Studienergebnisse für diese spezifischen Patientengruppen wurde Natalizumab (Tysabri®) als Reaktion auf die potenziell schwerwiegenderen</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen, bei anscheinend besser schubreduzierender Wirkstärke im Vergleich zu den bisher zugelassenen Basistherapeutika, in diesem Rahmen für Patienten mit „hochaktiver/schwerer MS“ zugelassen.</p> <p>In Anlehnung an die Zulassung von Natalizumab (Tysabri®) für Patienten mit „hochaktiver, rasch fortschreitender MS“ scheint die Empfehlung der CHMP für Fingolimod (Gilenya®) an die EMA zu verstehen zu sein: „Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Gilenya® nachgewiesen worden sei und stellte fest, dass dessen Einnahme in Kapselform von Vorteil ist. Aufgrund seines Sicherheitsprofils entschied der Ausschuss jedoch, dass Gilenya® nur bei Patienten angewendet werden sollte, bei denen dies wirklich erforderlich ist, entweder, weil sie nicht auf Beta-Interferon ansprechen oder weil sie an einer schweren und rasch fortschreitenden Form von MS leiden.“ (4).</p> <p>So erklärt sich, dass Fingolimod wie zuvor auch schon Natalizumab für eine Patientengruppe zugelassen wurden, ohne dass diese Substanzen für diese Patientengruppen in klinischen Prüfungen spezifisch untersucht wurden. Gleiches gilt aber auch für die benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Glatirameracetat und IFN-β.</p> <p>So wird das Anwendungsgebiet für IFN-β 1a i.m. in der Fachinformation (5) wie folgt beschrieben:  „AVONEX ist indiziert für die Behandlung von: Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben“.</p> <p>Anders als bei dem durch die CHMP eingeschränkten Anwendungsgebiet zu Fingolimod „rasch fortschreitende schwere schubförmig verlaufende MS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr“ war für die klinischen Zulassungsstudie zu Avonex® keine Behinderungsprogression gefordert.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Glatirameracetat ist in der Fachinformation (6) wie folgt beschrieben:  „Copaxone ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre (siehe Abschnitt 5.1)....“</p> <p>Informationen, dass Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Beta-Interferonen besonders gut von einer Behandlung mit Glatirameracetat profitieren finden sich nicht in der Fachinformation und sind auch nicht durch entsprechende Phase III-Studien mit hoher Evidenz belegt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Dies bedeutet, dass die regulatorisch beschriebenen Anwendungsgebiete der vom G-BA gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien IFN-β und Glatirameracetat von den in der Zulassung festgelegten Anwendungsgebieten von Fingolimod und den Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien der DGN (2) deutlich abweichen.</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für zukünftige Verfahren sind klare nachvollziehbare Kriterien für die Ableitung der vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen (Indikation) und die daraus resultierende Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie/n wünschenswert.	

## Literaturverzeichnis

- (1) Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- (2) Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 2008 [Zugriff: 02.02.2012].  
[http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.pdf)
- (3) Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat.Rev. Neurol. 2009; 5: 672-682.
- (4) European Medicines Agency, 2011: EMA/233042/2011 Gilenya Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit.
- (5) Biogen Idec. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>
- (6) Teva Pharma. Copaxone: Fachinformation [online]. 10.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### 5.18 Stellungnahme der Genzyme GmbH

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Genzyme GmbH Siemensstr. 5b 63263 Neu-Isenburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Genzyme GmbH	<p>Die IQWiG-Bewertung von Fingolimod und die sich hierin ergebenden Patientensubpopulationen sind für das Krankheitsbild Multiple Sklerose maßgebend für zukünftige Therapieentscheidungen. Die Genzyme GmbH steht derzeit mit einem neuen Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose kurz vor der Einreichung bei der europäischen Zulassungsbehörde. Daher sind wir sehr interessiert an der Diskussion zu den ausgewählten Populationen und den sich hieraus ergebenden Konsequenzen.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod/Gilenya® auf Basis von 27 Fingolimod-Patienten in einer Subgruppe ist bei einer guten Studienlage mit mehreren tausend Patienten schwer nachvollziehbar. Aussagen zu sicherheitsrelevanten Fragestellungen sollten grundsätzlich auf der größtmöglichen Entscheidungsbasis gefällt werden. Die Unterteilung in viele, kleinere Gruppen macht die Aussagen zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Nutzen/Risiko statistisch weitaus schwieriger. Die Frage lautet, inwieweit es der organisatorischen Pflicht des G-BA geschuldet ist, den pharmazeutischen Unternehmer (pU) auf eine unzureichende Datenlage vor Ablauf des</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p> <p><b>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Kriterien und Entscheidungsgründe die zur der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden, sind unter B. Bewertungsverfahren, 2. Bewertungsentscheidungen, 2.1. zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Dokument dargelegt.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evaluierungszeitraums hinzuweisen und potentielle Änderungen in einer möglichen Nachlieferung von Daten zu gewähren. Die Möglichkeit des pU erst ein Jahr nach finaler Bewertung weitere Daten zur erweiterten Bewertung einzureichen, erscheint eine sehr rigide Festlegung und bedarf einer Nachkorrektur im Sinne der zeitnahen Behandlung der sehr schwer betroffenen Patientengruppe im Therapiegebiet Multiple Sklerose.</p>	
Genzyme GmbH	<p>Anmerkung zur Indikation und zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>In der frühen Nutzenbewertung des IQWiG zu Fingolimod wird die Fragestellung des Dossiers wie folgt formuliert:</p> <p>„Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β),</li> <li>• IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver</li> </ul>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-<math>\beta</math> erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math>) und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-<math>\beta</math> 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.“</li> </ul> <p>Die Fachinformation für Fingolimod beinhaltet folgende Anwendungsgebiete (1):</p> <p>„4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <p>– Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren</p> <p>oder</p> <p>– 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.“</p> <p>Der Vergleich der Gruppenbildung zur Ermittlung des Zusatznutzens ist nicht in Übereinstimmung mit den für den bestimmungsgemäßen Gebrauch vorgesehenen Indikationen vorgenommen worden. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt vor, wenn die Verwendung eines Arzneimittels mit den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der Packungsbeilage (§ 11 AMG) und der für medizinisches Fachpersonal bestimmten Fachinformation (§ 11a AMG) steht. Die Gruppe „IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben“ ist laut Fachinformation nicht für die</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Fingolimod indiziert. Erst nach der Vollendung eines vollständigen Zyklus von normalerweise 1 Jahr sollten diese Patienten zur Behandlung mit Fingolimod vorgeschlagen werden. Sollte sich medizinisch bei den IFN-<math>\beta</math>-behandelten Patienten ein Therapieabbruch auch vor Ablauf des ersten Jahres aus verschiedensten Gründen ergeben, so schlägt die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 folgendes Vorgehen zur Therapiewahl vor. Hierbei ist besonders auf Punkt 3 zu verweisen (2):</p> <p>„Empfehlungen zum Einsatz der immunmodulatorischen Therapie bei schubförmiger MS:</p> <p>Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt [...]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat, möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung einer schubförmigen MS (McDonald-Kriterien) bei aktivem Verlauf (A).</li> <li>2. In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten (z. B. begleitende Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder ablehnende Haltung gegenüber regelmäßigen i. m./s. c. Injektionen) kommen weitere Substanzen</li> </ol>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie IVIG oder Azathioprin für die Basistherapie infrage (B).</p> <p><i>3. Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN-β auf GA und umgekehrt) bzw. Therapieeskalation, wobei Natalizumab hierfür an erster Stelle steht (B).</i></p> <p>4. Bei nicht tolerablen, lokalen Nebenwirkungen an der Haut bei s. c. applizierten Präparaten Umstellung auf die zugelassene i. m. Applikationsform oder eines der unter 2. genannten Präparate (C).</p> <p>5. Die Entscheidung zur Eskalation der Therapie durch Umstellung auf Natalizumab (Tysabri) oder Mitoxantron (Ralenova) sollte immer in Rücksprache mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden (C).“</p> <p>Demnach schlägt die DGN bei Diskontinuierung der IFN-β-Therapie die Behandlung mit Glatirameracetat oder eine Eskalationstherapie mit Natalizumab oder Mitoxantron vor. Der Komparator und die Patientengruppe „IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben“ ist daher nicht eindeutig als Indikation für Fingolimod einklassifizierbar und nur schwer mit einem Nutzen gegenüber einer Vergleichstherapie wie IFN-β 1a zu</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	belegen, da die Weiterführung einer Therapie mit IFN-β 1a medizinisch und regulatorisch nicht indiziert erscheint.	
Genzyme GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist laut AM-NutzenV § 6 Abs. 2 wie folgt zu wählen (3):</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.“</p> <p>Fingolimod erfüllt der EMA zufolge ähnliche Kriterien und damit die gleiche Eingruppierung wie Natalizumab/Tysabri® laut Fachinformation (4):</p> <p>„TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf</li> </ul>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“</li> </ul> <p>Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2008 wird folgendes Vorgehen zur Therapiewahl bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Basistherapie vorgeschlagen (2):</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Aufgrund potenzieller schwerer Nebenwirkungen von Tysabri, die allerdings nur in der Kombinationstherapie mit anderen immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Substanzen auftraten, wurde das Präparat von den Zulassungsbehörden ohne direkte Studienergebnisse nur für die Therapie der nicht ausreichend auf Basistherapie ansprechenden MS-Patienten sowie der unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität als Monotherapie zugelassen (B). Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die Basistherapie wird zunehmend Tysabri als erstes Präparat der Eskalationstherapie vor Mitoxantron bei hochaktiver schubförmiger MS eingesetzt.“</p> <p>Bei dieser sehr ähnlichen Indikationsstellung durch die EMA für Fingolimod/Gilenya® und Natalizumab/Tysabri® in Zusammenhang mit den Therapieleitlinien der DGN stellt sich die Frage, nach welchen Kriterien der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die beiden Gruppen „Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β“ sowie „Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS“ ausgewählt hat, da anscheinend weder die regulatorische Perspektive noch die Leitlinien-Perspektive gewählt wurde.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 2008 [Zugriff: 02.02.2012]. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap\\_034.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_034.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). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
4. Biogen Idec. Tysabri: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 02.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### 5.19 Stellungnahme PD Dr. Haupts

Datum	05.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	PD Dr. Michael Haupts, Augustahospital Anholt, Klinik für Neurologie, Schwerpunkt Multiple Sklerose

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

*1. Kritisch für die Praxisrelevanz der Substanz Fingolimod ist einerseits der Zusatznutzen in der Indikation Multiple Sklerose im Vergleich zur Basistherapie mit Interferonpräparaten.*

*Bis zu 10% aller Interferon-behandelten MS-Patienten entwickeln neutralisierende Antikörper (NAB), die eine weitere Interferon-Therapie wegen Verlust der immunologischen und klinischen Wirkung obsolet machen (Referenzen 1,2).*

*Weitere ca. 10% der Interferon-behandelten Patienten behalten auch über die Einstellungsphase der ersten 3 Monate hinaus so relevante unerwünschte Therapienebenwirkungen (systemisch oder lokal an den Injektionsstellen), dass eine kontinuierliche Therapie nicht oder nur um den Preis hoher Nebenwirkungen und damit hohen Zusatzaufwandes möglich ist (3, 4).*

*Damit ist der Zusatznutzen im klinischen MS- Kollektiv bei etwa 20% der Interferonpatienten quantitativ bedeutsam!*

*2. Fingolimod wird andererseits in der gegenwärtigen Neurologie v.a. als Eskalationsmedikament (nach Versagen einer Interferontherapie) eingestuft und in den aktuellen Leitlinien (vgl. [www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)) entsprechend bewertet.*

## Literaturverzeichnis

1. Strayer DR, Carter WA.

Recombinant and Natural Human Interferons: Analysis of the Incidence and Clinical Impact of Neutralizing Antibodies. : J Interferon Cytokine Res. 2011 Dec 1. [Epub ahead of print] PMID: 22132684

2. Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, Dipauli F, Ehling R, Kuenz B, Lutterotti A, Berger T, Deisenhammer F.

Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. Multi Scler. 2011 Oct 19. [Epub ahead of print] PMID: 22013146

3. Damiano Paolicelli, Vita Direnzo, and Maria Trojano

Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis  
Biologics. 2009; 3: 369–376 - PMID: PMC2726074

4. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. Neurology. 1999;**53**:1622–1627

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

## 5.20 Stellungnahme der Abbott GmbH & Co. KG

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya
Stellungnahme von	Abbott GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ABBOTT GmbH &amp; Co. KG</p>	<p>Der pU hat in der Zeit von Januar 2006 bis September 2007 insgesamt 1272 Patienten in der Freedoms-Studie, NCT00289978 (N Engl J Med 2010;362:387-401), und 1292 Patienten in der Transforms-Studie NCT00340834 (N Engl J Med 2010;362:402-15) randomisiert. Weitere 281 Patienten wurden von Mai 2003 bis April 2004 in der Phase II Studie NCT00333138 (N Engl J Med 2006;355:1124-40) randomisiert, davon nahmen 250 in einer Extensionsstudie NCT00235430 teil. Von der damit insgesamt an 2845 Patienten gewonnenen Information aus randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien werden am Ende nur die Daten von 57 Patienten für die Ermittlung des Zusatznutzens berücksichtigt. Dies entspricht genau 2% der Ausgangspopulation.</p> <p>Es ist bei der Durchsicht der Nutzenbewertung unverständlich und mehr als bedauerlich, dass kein Weg gefunden wurde, diese Information zu berücksichtigen.</p> <p>Bereits etwa sechs Jahre vor der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung musste sich der pU für das Phase III-Programm für eine aktive Vergleichssubstanz</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entscheiden. Mit Interferon beta 1a fiel die Wahl durchaus nachvollziehbar auf einen Vertreter der am besten untersuchten Interferone, die in Deutschland und andernorts damals wie heute als der Gold-Standard für die Therapie der schubförmigen und der sekundär progredienten MS angesehen werden (Neurology 2002, 59,6S3, S1-33, Gold RG, in H. C. Diener, N. Putzki: "Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie", Georg Thieme Verlag, 4. überarb. Auflage 2008).</p>	
	<p>Nachdem mit Glatirameracetat (GA) eine andere Therapie als Vergleichstherapie für einen relevanten Teil der laut der Zulassung behandlungsfähigen Patientenpopulation festgelegt wurde, hat der pU über einen indirekten Vergleich versucht, an 13 Studien die vorhandene bestmögliche Evidenz nachvollziehbar zu liefern (Tab 12, S. 55-56 der Nutzenbewertung). Wie es bei solchen Analysen regelhaft der Fall ist, unterscheiden sich die eingeschlossenen Teilpopulationen in einzelnen Einschlusskriterien. Dies führt in der Nutzenbewertung leider dazu, dass diese Analyse vollständig unberücksichtigt bleibt und damit für diese sehr große Patientengruppe die Bewertung mit „Zusatznutzen nicht belegt“ abgegeben wird.</p> <p>Die Krankheitslast der Multiplen Sklerose ist für die</p>	<p><b>Indirekter Vergleich</b></p> <p>Zum Thema Patientenpopulation a) und indirekter Vergleich“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis - Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, indirekter Vergleich - in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffenen Patienten außerordentlich hoch, und es verbleibt ein großer Bedarf an wirksameren Therapien.</p> <p>Wie am Beispiel Fingolimod zu sehen ist, bedürfen alleine die beiden abschließenden klinischen Prüfphasen II und III in etwa sieben bis acht Jahre von der Planung der Studie in 2002 bis zur Einreichung der Phase III-Daten bei den Behörden im Jahre 2010.</p> <p>Fingolimod hat im Phase III-Programm an über 2500 Patienten, die ein bis zwei Jahre in kontrollierten Studien behandelt wurden, erwiesen, dass es einer der am weitesten verbreiteten Vergleichstherapien in wesentlichen patientenrelevanten Endpunkten (Disability und Schubraten), ebenbürtig, bzw. überlegen ist.</p> <p>Es ist daher insbesondere aus Patientensicht zu bedauern, dass die Nutzenbewertung an dem verbliebenen berücksichtigten Fragment dieser Evidenz keinen Zusatznutzen für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ableiten kann.</p> <p>Im Sinne der betroffenen Patienten sollten die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung noch einmal überprüft werden.</p>	<p><b>Zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags des ärztlichen Behandlungsspielraum erforderlicher</b></p> <p>Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

## 5.21 Stellungnahme der Hexal AG

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	HEXAL AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die HEXAL AG nimmt zur Bewertung des IQWiG hinsichtlich folgender Aspekte Stellung:

- 1) Forderung nach post-hoc definierten Subpopulationen mit anschließender Herabstufung der Aussagekraft aufgrund geringer Fallzahl
- 2) Validierte vs. etablierte Skalen zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte
- 3) Umgang mit Patient-Reported Outcomes (PRO)

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HEXAL AG	<p><b>Zu Punkt 1):</b>  <b>Forderung nach post-hoc definierten Subpopulationen mit anschließender Herabstufung der Aussagekraft aufgrund geringer Fallzahl</b></p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Fingolimod getrennt in drei Subpopulationen. Für die dritte Subpopulation (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN-<math>\beta</math>. Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt erfolgte unter Verweis auf die unsichere Datenlage.</p> <p>Nun stellt die Analyse der Subpopulation der Patienten</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit rasch fortschreitender schwerer RRMS eine post-hoc Subgruppenanalyse dar, die naturgemäß nicht a priori geplant war und deren Aussagekraft unter der geringen Fallzahl leidet. In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, dass das Vorgehen des G-BA, Daten von Untergruppen der Zulassungspopulation zu fordern, die der pU aus den Studienpopulationen zu generieren hat und das Resultat zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels zu verwenden, nicht den methodischen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen kann und somit auch anderen Bewertungsmaßstäben unterliegen sollte. Bei Studienplanung kann eine solche Subpopulationsanalyse auf Basis der erst später erfolgenden Zulassungspopulation nicht berücksichtigt werden und somit kann die resultierende Fallzahl auch nicht die erforderliche Power für fundierte Aussagen liefern. Folglich erschwert die Aufteilung der Patienten in kleine Subgruppen den Nachweis der geforderten statistisch robusten Ergebnisse erheblich. Eine solche Vorgehensweise berücksichtigt nicht den Charakter einer frühen Nutzenbewertung. Vielmehr ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf die Zulassungsstudien als primäre Informationsquelle zu referenzieren.</p> <p>Insgesamt betrachtet scheinen die in der Dossierbewertung zu Fingolimod angesetzten formalen Kriterien für die frühe Nutzenbewertung einer neuen Substanz aufgrund der oben dargelegten Punkte unangemessen. Die post-hoc vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulationen ist für eine valide Bewertung</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>problematisch. Die Daten zu Fingolimod aus den Zulassungsstudien zeigen den Zusatznutzen des Arzneimittels sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zum aktiven Komparator IFN-<math>\beta</math> in einer weiter gefassten Patientenpopulation mit RRMS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 34 (Zeile 31)	HEXAL AG	<p><b>Zu Punkt 2):</b></p> <p><b>Validierte vs. etablierte Skalen zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der pU setzt in den Zulassungsstudien zur Untersuchung der Behinderungsprogression der Patienten die Skala Expanded Disability Status Scale (EDSS) ein. Die Behinderungsprogression ist zweifelsohne ein patientenrelevanter Endpunkt. Die EDSS stellt den Goldstandard für die Behinderungsprogressionsmessung in der Multiplen Sklerose dar und wird auch von der europäischen CHMP-Leitlinie empfohlen, wie der pU in seinem Dossier darlegt (S. 52, Modul 4).</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zunächst fest, dass die EDSS selbst <i>keine</i> formal validierte Skala sei.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gleichzeitig erkennt das Institut aber an, dass die Skala ein etabliertes Messinstrument sei. Auch erkennt das Institut an, dass die vorhandenen Schwächen der EDSS (limitierte Intra- und Interobserver-Reliabilität) vom pU bei der Durchführung der Studie TRANSFORMS gemäß den Empfehlungen der EMA minimiert worden seien. Als Resultat wird die EDSS als für die Nutzenbewertung relevant angesehen. (S. 34, IQWiG Dossierbewertung)</p> <p>Generell sind Fragebögen und speziell Patient-Reported-Outcomes (siehe hierzu die Ausführungen zu Punkt 3) ein wichtiges Instrument zur Erfassung patientenrelevanter Endpunkte, da sie – den korrekten Einsatz vorausgesetzt – widerspiegeln, wie der Patient fühlt und seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann (siehe Methodenpapier IQWiG zur Definition patientenrelevanter Endpunkte (1)). Die HEXAL AG ist der Ansicht, dass hier das Kriterium „etabliert“ den entscheidenden Faktor darstellt; keinesfalls sollten Daten aus etablierten Messinstrumenten in der frühen Nutzenbewertung allein aufgrund fehlender Validierung vernachlässigt werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung <b>etablierter</b> Messverfahren unabhängig davon, ob eine formale Validierung existiert.</p>	<p><b>EDSS</b></p> <p>Zur Thematik der in dieser Nutzenbewertung relevanten Skalen wird auf die Stellungnahme von Prof. Kugler unter dem Punkt „Endpunkte und EDSS“ in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 35 (Zeilen 13-16 und 21-22)  Seite 39 (Zeilen 26-27)	HEXAL AG	<p><b>Zu Punkt 3):</b></p> <p><b>Umgang mit Patient-Reported Outcomes (PRO)</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Als Patient-Reported Outcomes (PRO) berichtet der pU in seinem Dossier Ergebnisse aus dem Fragebogen European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) und dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Test. Beide Verfahren sind anerkannte und validierte Messinstrumente, wie der pU in seinem Dossier darlegt (S. 52-53, Modul 4).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt beide Messverfahren in seiner Nutzenbewertung (S. 35, IQWiG Dossierbewertung). Allerdings merkt das Institut an, dass „relevante Anteile der Patienten“ nicht in die Auswertung eingegangen seien und deswegen die Forderung „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht erfüllt sei. Dies führt wiederum zu einer Umbewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials von „niedrig“ auf „hoch“ durch das IQWiG (S.39,</p>	

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>IQWiG Dossierbewertung).</p> <p>Dieser Vorgehensweise widerspricht die HEXAL AG. Das ITT-Prinzip besagt zunächst, dass alle randomisierten Patienten in die primäre Analyse einfließen müssen. Allerdings räumt die ICH E9-Richtlinie (Statistical Principles in Clinical Trials) ein, dass gewisse Umstände zum Ausschluss von Patienten aus der ITT-Population führen können. Unter anderem sei das der Fall, wenn von einem Patienten keine Daten nach Randomisierung vorliegen (2). Somit ist also nach Ansicht der HEXAL AG im vorliegenden Fall die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gegeben. Die HEXAL AG weist zusätzlich darauf hin, dass auch in diesem Zusammenhang der Charakter der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einstufung des Verzerrungspotenzials als <b>niedrig</b>.</p>	<p><b>Umgang mit Patient-Reported Outcomes (PRO / Verzerrungspotential</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotential der relevanten TRANSFORMS-Studie insgesamt als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential der vom Stellungnehmer angesprochen Endpunkte MSFC-z-SCORE (Behinderungsprogression) und EQ-5D (Lebensqualität) wurde zwar als hoch eingestuft, hat aber auf das Ergebnis der Nutzenbewertung keinen Einfluss, da die entsprechenden Effektschätzer für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bewertete Patientenpopulation c) statistisch nicht signifikant sind. Nur für die Patientenpopulation c) lagen im Dossier verwertbare Daten für die Nutzenbewertung vor.</p>

## Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. 23 Sep 2011 [aufgerufen am 3 Feb 2012]. URL: <https://www.iqwig.de/index.428.html>
- (2) EMA. ICH Topic E9 - Statistical Principles for Clinical Trials. Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96). Sep 1998 [aufgerufen am 3 Feb 2012]. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002928.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf)

## 5.22 Stellungnahme des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BAH	<p>Das vorliegende Beispiel der frühen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod verdeutlicht exemplarisch das Problem der nachträglichen Subgruppenanalyse.</p> <p>Fingolimod wurde in den zwei randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien FREEDOMS und TRANSFORMS gegenüber Placebo bzw. Beta-Interferon untersucht. Fingolimod erwies sich dabei als signifikant überlegen; die jährliche Schubrate konnte um mehr als die Hälfte reduziert werden.</p> <p>Dies konnte vom IQWiG im Bewertungsverfahren jedoch nicht berücksichtigt werden, da die nachträgliche Aufteilung der Patienten in Subgruppen aufgrund der resultierenden geringeren Fallzahlen zu einer Verzerrung der positiven Effekte geführt hat.</p> <p>In der Folge wurde beispielsweise der Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome (nicht schwerwiegende Nebenwirkung) bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS auf lediglich einen Anhaltspunkt herabgestuft, da „<i>aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise</i>“</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sein. Letztlich bestehe eine „<i>unsichere Datenlage</i>“.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Populationen der Patienten mit hochaktiver RRMS anders als vom Hersteller definiert und in der Folge festgestellt, dass für beide betroffenen Patientengruppen keine verwertbaren Daten vorliegen würden.</p> <p>Es liegt auf der Hand und ist im vorliegenden Bewertungsverfahren zu kritisieren, dass eine später erfolgte Unterteilung der Studienpopulation, die bei Planung der Studien nicht berücksichtigt werden kann, dazu führen kann, dass selbst bei einer ansonsten überzeugenden Datenlage der Zusatznutzen nicht gezeigt werden kann.</p> <p>Aus Sicht des BAH musste aus rein formalen Gründen für Fingolimod der Zusatznutzen verneint bzw. relativiert werden.</p>	<p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

### 5.23 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod (Gilenya®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Am 16. Januar 2012 wurde auf der Website des G-BA die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für Fingolimod (Gilenya®) von Novartis in der Therapie der hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bzw. rasch fortschreitenden RRMS mit Glatiramaracetat bzw. Beta-Interferonen (IFN-β) als <del>zweifache</del> zweifache Vergleichstherapie veröffentlicht. Hierbei kam das IQWiG zum Ergebnis, dass für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β vorliegt.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG beruhte auf einer relevanten doppelblinden randomisiert-kontrollierten Studie (TRANSFORMS), die als Zulassungsstudie für Fingolimod durchgeführt wurde. Dem IQWiG zufolge waren auf Basis einer Auswertung einer Subpopulation dieser Studie lediglich Daten für die rasch fortschreitende schwere RRMS verfügbar. Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben, wurden keine nach Auffassung des Instituts für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vorgelegt. Die vom Hersteller durchgeführten indirekten Vergleiche mit Placebo und den zugelassenen IFN-β-Präparaten als mögliche Brückenkomparatoren wurden nicht akzeptiert, weil nach Auffassung des IQWiG die Erweiterung der Indikation auf alle Patienten mit RRMS aufgrund der begrenzten Studienlage nicht begründet sei. In der Abgrenzung der Population rasch fortschreitende schwere RRMS durch den Hersteller sah das IQWiG eine höhere Unsicherheit. Die Bewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte. Laut IQWiG zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte Schübe, Behinderungsprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens lagen für die relevante Population nach Auffassung des IQWiG keine Daten vor. Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigte sich bei der Häufigkeit der grippeähnlichen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod. Für diesen Endpunkt sah das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Schaden mit einem geringen Zusatznutzen. Diesen Hinweis stufte das IQWiG zu einem Anhaltspunkt herab, weil es die Abgrenzung des Herstellers anhand therapienaiver Patienten mit mindestens 2 Schüben im vorgehenden Jahr und mindestens 1 Gadolinium-anreichernden Läsion als mit Unsicherheit behaftet ansah.</p> <p>Vorab zeigt die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt und die Relativierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von erheblich auf gering – der Hersteller beansprucht für alle drei Zielpopulationen einen erheblichen Zusatznutzen – für eine der drei Zielpopulationen, wie aus rein formalen Gründen der Zusatznutzen eines neuen Medikaments gegen eine schwere Erkrankung relativiert bzw. aus Gründen der Studienlage, die der Hersteller nicht beeinflussen kann (best available evidence) für zwei der drei Zielpopulationen verneint wird.</p> <p>Im Weiteren wird detailliert auf einzelne Aspekte der Nutzenbewertung durch das IQWiG eingegangen.</p>	
vfa	<p><b>Abschnitt 1.1 Verlauf des Projektes</b></p> <p>Im Rahmen der Fingolimod-Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Die</p>	<p><b>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</b></p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
vfa	<p><b>2 Nutzenbewertung in Kombination mit 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung, 2.2 Fragestellung, 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen, 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7 Kommentare zum Dossier</b></p> <p>Das IQWiG moniert bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, dass die Abgrenzung dieser Patientengruppe auf Basis der für die TRANSFORMS-Studie vorliegenden Informationen nicht vollständig gemäß Zulassung möglich war, und dass vom pU eine Abgrenzung gewählt wurde, die aus seiner Sicht möglichst nahe an den in der Zulassung genannten Kriterien lag. Vom pU wurden therapienaive Patienten herangezogen, die mindestens 2 Schübe im vorhergehenden Jahr und mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion hatten. Die</p>	<p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Zum Thema „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird auf die tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod und auf die Stellungnahme der Firma Novartis</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zu dieser Population können für die Nutzenbewertung bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS verwendet werden, sind jedoch mit einer höheren Unsicherheit behaftet.</p> <p>Der vfa kann sich dieser Auffassung des IQWiG nicht anschließen, da die Beantwortung der Fragestellung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mit der besten vorhandenen Evidenz unternommen werden sollte. Dass im Nachgang, also nach mehreren Jahren im Verhältnis zum Zeitpunkt der Studienplanung, weitere Kriterien bei den zu betrachteten Zielpopulationen eingeführt werden, die so in den entsprechenden Studien keine Anwendung fanden, kann nicht dem Unternehmen angelastet werden. Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass die frühe Nutzenbewertung oft mit Zulassungsstudien durchgeführt wird, die von den Zulassungsbehörden anerkannt und von den Ethikkommissionen genehmigt wurden und letztlich nicht zum damaligen Zeitpunkt potenzielle Anforderungen, deren Sinnhaftigkeit zu diskutieren bleibt, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in Deutschland nach 2011 antizipieren konnten. Der vfa regt an zu bedenken, dass ein pragmatischer Umgang mit dieser Situation zielfördernd ist.</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass insgesamt aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise sind. Darüber hinaus bestehe auch aufgrund der vom IQWiG als problematisch wahrgenommenen Abgrenzung der Patientengruppen gemäß Zulassung eine höhere Unsicherheit. Diese unsichere Datenlage führe insgesamt zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.</p> <p>Dieser Argumentation kann sich der vfa nicht anschließen. Da die</p>	<p>zu spezifischen Aspekten verwiesen</p> <p><b>Abgrenzung der Patientenpopulationen</b></p> <p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung“ wird auf die Ausführungen unter C.5.1. Stellungnahme Novartis in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abgrenzung der Patientengruppen gemäß der Zulassung nach genau dieser Zulassung erfolgt, die Zulassungsstudien aber vorab zur Zulassung durchgeführt und bei den Zulassungsbehörden eingereicht werden, können die Unternehmen nicht das Votum der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Patientengruppen en Detail vorhersagen. Die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG erfolgte Aufteilung in entsprechende Patientengruppen mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien bezieht sich auf den Zulassungstext, die Studienplanung und mit ihr verbundenen Einschlusskriterien sind aber bereits zu einem weiter in der Vergangenheit liegenden Zeitpunkt erfolgt. Eine Aufteilung durch den G-BA bzw. das IQWiG kann das Unternehmen eben nicht antizipieren und somit wird es immer Schwierigkeiten geben, anhand der Zulassungsstudien post hoc definierte Populationen eindeutig abgrenzen zu können. Dies kann aber bedingt durch die Chronologie der Studienplanung, Studiendurchführung, Zulassung und anschließender frühen Nutzenbewertung in Deutschland nicht den Unternehmen angelastet werden, geschweige denn zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen führen.</p> <p>Ferner entsteht der Eindruck, dass durch die post-hoc und mittlerweile sich inflationär gestaltende Aufteilung der Zielpopulation in untergliederte Patientengruppen, eine signifikante Nutzensaussage immer schwieriger wird, da die Zulassungsstudien nicht für solch ein Vorgehen gepowert wurden. Dieses Vorgehen gilt es nach Auffassung des vfa zu überdenken, um nicht Hürden aufzustellen, die bedingt durch die Studienpraxis im Rahmen der Zulassung zu einem frühen Zeitpunkt der Nutzenbewertung kaum überwindbar werden.</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG moniert, dass das Unternehmen in der Fragestellung die Vollständigkeit der Vorbehandlung über die Therapietreue der Patienten operationalisiert. Patienten, die bereits mit einem vollständigen Zyklus mit IFN-<math>\beta</math> vorbehandelt wurden, sieht das Unternehmen als therapietreue Patienten. Die Patienten, die noch keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math> erhalten haben, werden als nicht therapietreue Patienten operationalisiert. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht, da die Vollständigkeit über die tatsächliche Dauer der Vorbehandlung und die Dosis während der Behandlung erfasst werden sollte.</p> <p>Zur Operationalisierung der Vollständigkeit der Vorbehandlung lassen sich nach Auffassung des vfa mehrere Vorgehensweisen anwenden. Das Vorgehen des Unternehmens stellt eine dieser Möglichkeiten dar, wenn hierdurch robustere Aussagen möglich sind. Aus den Studiendaten der eingeschlossenen Studie ließen sich keine ausreichenden Informationen hierzu ableiten, weswegen das Unternehmen keine Aufteilung der Patienten nach der Vollständigkeit der Vorbehandlung vornehmen konnte. Die Auffassung des IQWiG, dass durch eine Definition der Vollständigkeit über die Dauer der Behandlung eine Aufteilung anhand der Daten aus der relevanten Zulassungsstudie TRANSFORMS vermutlich möglich gemacht hätte, kling äußerst spekulativ und ist aufgrund der Datenlage nicht überprüfbar. Das IQWiG fährt fort, dass damit zumindest für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math> erhalten haben, relevante Daten verfügbar gewesen wären. Dieser spekulativen Behauptung kann sich der Verband nicht anschließen. Letztlich ist anhand der vorhandenen Studiendaten der bestmögliche Ansatz zu verfolgen. Bieten die vorhandenen Daten allerdings keine für das IQWiG zufriedenstellende</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antwort, kann nicht durch Spekulation ein anders geartete Konstellation herbeigeredet und suggestiv gefordert werden. Die frühe Nutzenbewertung wird zwangsläufig mit der vorhandenen Datenlage zurecht kommen müssen. Deshalb hat auch der Gesetzgeber ihr das Attribut „frühe“ vergeben.</p> <p>Das IQWiG moniert des Weiteren, dass für den direkten Vergleich Fingolimod vs. Glatirameracetat keine Studie vorgelegt wurde und dass die vom Unternehmen vorgelegten Studien zum indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat nicht herangezogen wurden, weil sie keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten enthalten.</p> <p>Dieser Schlussfolgerung kann sich der Verband nicht anschließen, da eine frühe Nutzenbewertung mit der vorhandenen bestverfügbaren Evidenz umzusetzen ist. Sollten Studien für indirekte Vergleiche vorliegen, die nicht genau die vom G-BA bzw. IQWiG abgegrenzten Zielpopulationen enthalten sondern weiter gefasste Patientenkollektive eingeschlossen haben, die nicht mehr exakt abgrenzbar sind, heißt dies nicht, dass diese Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Vielmehr sind es verwertbare Daten, die mit einer größeren Unsicherheit einhergehen. Es geht mit anderen Worten nicht darum, dass der Hersteller – wie vom IQWiG verlangt – nachweisen muss, dass die Aufteilung der Patienten nicht notwendig ist, sondern vielmehr, dass ein pragmatisches Vorgehen gewählt wird, dass auch machbar ist. Wie Eingangs schon dargelegt, kann die Datenlage nicht post-hoc durch Definitionen von Patientengruppen qualitativ in Abrede gestellt werden, wenn zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine solche Aufteilung in den vom G-BA genannten Patientengruppen nicht absehbar war.</p> <p>Das IQWiG moniert die Zusammensetzung der Patienten mit</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hochaktiver RRMS und Vorbehandlung mit IFN-<math>\beta</math> sowie deren nicht hohe Krankheitsaktivität in der TRANSFORMS Studie. Es schlussfolgert, dass die Bildung von Teilpopulationen, die genau die Kriterien der Zulassung erfüllen, nicht möglich sei und fährt fort, dass eine Ursache dafür sein könnte, dass sich das zugelassene Anwendungsgebiet für Fingolimod nicht allein auf Daten aus der TRANSFORMS-Studie stützte. Das IQWiG lässt sich zu noch spekulativeren Vermutungen verleiten. So stellt es fest, dass, der Text zum zugelassenen Anwendungsgebiet aus der Fachinformation für Fingolimod mit demjenigen für Natalizumab, einem anderen Arzneimittel zur Behandlung der RRMS, nahezu identisch sei.</p> <p>Erneut bewegt sich das IQWiG in seiner Nutzenbewertung in einem rein spekulativen Argumentationsstrang mit einer nicht nachvollziehbaren Aussage und verkennt hierbei mehrmals, dass Zulassungsstudien keine Antizipation von post-hoc geforderten Abgrenzungen verschiedener Patientengruppen anhand der Zulassungstexte ohne Weiteres ermöglichen.</p>	
	<p><b>3.1.3 Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Nach Auffassung des IQWiG argumentiert der Hersteller mit einer Befragung von Neurologen, die unterschiedliche Arzneimittel nach ihrem krankheitsmodifizierenden Effekt bewerteten. Dies könne als Begründung nicht ausreichen. Hier müsste außerdem auf die Evidenz zu den anderen Alternativen eingegangen werden.</p> <p>Diese Auffassung des IQWiG verwundert, befragt das IQWiG selber externe Sachverständige in beratender Funktion (siehe 1.1 Verlauf des Projektes S. 1) u. a. zum Themenbereich therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Die Einholung von medizinischen</p>	

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sachverstand bei der Bestimmung des unmet need ist gängige Praxis und ist neben anderen Quellen durchaus international akzeptiert.	
	<p><b>3.1.4 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p>Das IQWiG moniert wie bereits in anderen Bewertungen die Unsicherheit der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz, verkennt anscheinend aber die schlechte epidemiologische Datenlage für Deutschland.</p> <p>So bezieht sich das IQWiG auf Daten aus dem deutschen MS-Register und weist darauf, dass die Differenz zwischen den erwarteten, den gelieferten und den dann ausgewerteten Datensätzen 2007 über 50 % beträgt (12 027 erwartet, 6178 geliefert und 5760 ausgewertet für 2007). Somit müssen die Werte mit großer Vorsicht betrachtet werden. Nach dem allgemeinen wissenschaftlichen Standard der Bewertung von epidemiologischen Registern würde man bei diesem Grad von Vollzähligkeit nicht auf die Daten rekurren.</p> <p>Dieser Argumentation kann der Verband nicht folgen, da bei fehlenden epidemiologischen Studien auch für epidemiologische Kenngrößen das Prinzip der best available evidence gilt, also vorhandene Daten aus Registern und anderen Quellen durchaus in die Betrachtung mit einbezogen werden. Des Weiteren wäre eine Nennung von allgemeinen wissenschaftlichen Standards der Bewertung von epidemiologischen Registern bzw. ein spezifischer Quellenverweis für die Hersteller hilfreich, damit es zumindest Orientierungsgrößen diesbezüglich gibt. Das IQWiG bleibt aber solch eine Nennung schuldig und rekurreiert abstrakt auf nicht weiter spezifizierte Standards</p> <p>Das IQWiG fährt fort merkt kritisch an, dass der Hersteller Daten aus</p>	<p><b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Zielpopulation: Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS):</p> <p>Die Angaben im Beschluss zur Nutzenbewertung beziehen sich auf die gesetzliche Krankenversicherung. Für die Anzahl der zu behandelnden Patienten können nur Näherungswerte angegeben werden. Insgesamt ist die Extrapolation auf die drei Subpopulationen a)-c) mit einer höheren Unsicherheit behaftet. In der Gesamtsicht der Datenlage wird grundsätzlich den Angaben im Dossier zu Fingolimod gefolgt</p>

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehr unterschiedlichen Quellen nutzt und zusammenführt. So rekurriere er auf Zahlen aus Flachendecker (2008), um damit Anteile einer methodisch völlig anders erhobenen Zahl aus dem Jahr 2000 auszuweisen. Im nächsten Schritt wird aus der Publikation von Mäurer et al. (2010) der Anteil der immunmodulatorisch Behandelten an allen Personen mit RRMS herangezogen, wie er sich auf Basis einer Erhebung in Schwerpunktpraxen und -zentren darstellt. Es schließt seine Kritik mit dem Kommentar ab, dass damit die Zahlen wenig valide seien bzw. die Unsicherheit dargestellt und diskutiert werden müsste.</p> <p>Auch hier sei aus Perspektive des vfa anzumerken, dass es durchaus Praxis ist, epidemiologische Kennzahlen aus mehreren Quellen herzuleiten und dass sich diese Quellen durchaus in ihren Aussagen unterscheiden können. Die Repräsentativität von solchen Angaben wird zwar in einigen Fällen zu hinterfragen sein, aber solange keine besseren epidemiologischen Daten verfügbar sind, ist die Verwertung der vorhandenen Daten im Sinne einer best available evidence die einzige Vorgehensweise, um überhaupt diesbezüglich Aussagen treffen zu können.</p>	

## 5.24 Stellungnahme Prof. Gold

Datum	15.02.2012
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Prof. Ralf Gold, Ruhr Universität Bochum und Prof. Bernd Kieseier, Universität Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

## **Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) zur Therapie von Patienten mit schubförmiger MS durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Im Rahmen des sog. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) werden seit dem 01. Januar 2011 alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen einer „frühen Nutzenbewertung“ unterzogen. Das Ergebnis dieser Bewertung bildet die Grundlage für die Preisbildung von Arzneimitteln und bietet darüber hinaus weitere Informationen für Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte. Für die Indikation Multiple Sklerose ist das seit März 2011 in Deutschland zugelassene orale Immuntherapeutikum Fingolimod die erste immuntherapeutische Substanz, die diesen Nutzenbewertungsprozess durchlief. Das IQWiG,<sup>1</sup> beauftragt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), bewertete die neue Substanz durch Bildung von drei Indikationsfeldern, entsprechend dem Text der Zulassung und einer Vorgabe des G-BA: (1) Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS (RRMS) und vollständiger Vorbehandlung mit IFN- $\beta$ , (2) Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$ , (3) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Als Vergleichstherapien wurden Glatirameracetat bzw. IFN- $\beta$  1a i.m. gewählt. Da es zu den ersten beiden Gruppen keine Vergleichsstudien gibt, erkennt das IQWiG keinen Zusatznutzen; lediglich für die dritte Gruppe wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt, ausschließlich basierend auf der Analyse einer Untergruppe von Patienten aus der sog. TRANSFORMS Studie.<sup>2</sup>

Zweifelsohne ist eine Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zu begrüßen, jedoch sollte eine solche Bewertung alle vorhandenen Studiendaten berücksichtigen. In diesem Fall basiert die Bewertung jedoch auf einer Untergruppe, für die keine vordefinierten Studienergebnisse erhoben wurden. Auf dem Gebiet der MS Therapie fordern die

Zulassungsbehörden für die Zulassung einer neuen Substanz noch immer Plazebo-kontrollierte Studien; so auch bei Fingolimod. Die zulassungsrelevante FREEDOMS Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod gegenüber Plazebo über 2 Jahre.<sup>3</sup> Die zusätzlich durchgeführte Studie TRANSFORMS untersuchte Fingolimod im direkten Vergleich zu IFN- $\beta$  1a i.m. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien erfolgte die Zulassung von Fingolimod, in den USA und in der Schweiz als Therapie der ersten Wahl, in Europa als Eskalationstherapie. Das IQWiG bewertete die Substanz jedoch ausschliesslich als Eskalationstherapeutikum, obwohl diese Indikation in keiner der beiden Zulassungsstudien untersucht wurde. Vielmehr beruhte die Bewertung des IQWiG lediglich auf der rückblickenden Analyse von Untergruppen der TRANSFORMS Studie, d.h. auf unangemessen kleinen Fallzahlen. Die FREEDOMS Studie mit 1033 Patienten wurde überhaupt nicht berücksichtigt. Somit bilden letztlich lediglich 57 Patienten die Grundlage für die Bewertung. Das IQWiG zieht somit Vergleiche, die aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht den Anforderungen moderner Evidenz-basierter Medizin nicht entsprechen.

#### **Fazit:**

Die Zulassung von Fingolimod ist eine wichtige Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten der Multiple Sklerose. Unter wirtschaftlichen und gesundheitspolitischen Gesichtspunkten ist eine kritische Nutzenbewertung zweifellos sinnvoll. Dabei sollten allerdings - hier und bei zukünftigen Bewertungen - immer alle wissenschaftlich verfügbaren Daten Berücksichtigung finden. Methodisch angreifbare Bewertungen können den therapeutischen Fortschritt behindern, und sich damit nachteilig auf die MS Betroffenen in Deutschland auswirken.

Prof. Ralf Gold, Ruhr Universität Bochum und Prof. Bernd Kieseier, Universität Düsseldorf

## Literaturverzeichnis

<https://www.iqwig.de/index.1406.html>

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb;362(5):402-15.

Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb;362(5):387-401.

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu den hier skizzierten Themen wird auf die Stellungnahme der Firma Novartis zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

## **D. Anlagen**

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des G-BA

**hier: Wirkstoff Fingolimod**

Sitzung im Hause  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
in Berlin  
am 21. Februar 2012  
von 10.50 Uhr bis 12.13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Tracik  
Herr Dr. Kress  
Herr Wasmuth  
Frau Dr. Ortler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono:**

Frau Dr. Osowski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Knoerzer  
Frau Dr. Schöbel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Herr Dr. Putzki  
Frau Patel

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz  
Herr Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH):**

Herr Dr. Münchberg

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Throm

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Ujeyl  
Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **NeuroTransConcept:**

Herr Prof. Dr. Braune  
Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer für das **Klinikum Sindelfingen-Böblingen:**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmer der **TU Dresden:**

Herr Prof. Dr. Kugler

Angemeldete Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Dresden:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmer für das **Klinikum Bochum:**

Herr Prof. Dr. Gold

Angemeldete Teilnehmer für die **Charité:**

Herr Prof. Dr. Paul

Beginn der Anhörung: 10.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ich begrüße Sie sehr herzlich zu einer weiteren Anhörung zu Fingolimod zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Ich würde gerne erst einmal feststellen, wer an dieser Anhörung teilnimmt: Für die Firma Novartis sind hier gemeldet Herr Dr. Tracik, Herr Dr. Kress, Herr Wasmuth und Frau Dr. Ortler, für die Firma Merck Serono Frau Dr. Osowski, für die Firma Roche Herr Dr. Knoerzer und Frau Dr. Schöbel, für Biogen Idec GmbH Herr Dr. Putzki und Frau Patel, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Lietz und Herr Dr. Frick, für den Bundesverband der Arzneimittelhersteller Herr Dr. Münchberg

(Frau Nies: Er kommt gegebenenfalls später)

– das müssen wir dann abwarten –, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Throm, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Dr. Ujeyl und Herr Professor Mühlbauer, für NeuroTransConcept Herr Professor Braune und Herr Dr. Lang, für das Klinikum Sindelfingen-Böblingen Herr Professor Arnold – er ist noch nicht da –, für die Technische Universität Dresden Herr Professor Kugler, für das Universitätsklinikum Dresden Herr Professor Ziemssen und für das Klinikum Bochum Herr Professor Gold

(Herr Prof. Dr. Gold (Klinikum Bochum): Ich habe noch das Votum des MS-Kompetenznetzwerks und des Ärztlichen Beirats!)

– MS-Kompetenznetzwerk; und was noch?

(Herr Prof. Dr. Gold (Klinikum Bochum): Und des Ärztlichen Beirats der Deutschen MS-Gesellschaft!)

– danke –, für die Charité Herr Professor Paul. Wir sind nicht ganz, aber fast komplett. Wir starten dann in die Anhörung.

Wir versuchen üblicherweise bei diesen Anhörungen, in der Darstellung eine Gliederung vorzunehmen und dann anhand der Gliederungspunkte zu diskutieren. Wir haben es bisher immer so gemacht, und es wurde auch immer akzeptiert. Wenn man alles in einem Vortrag ausführt, sich jeder dazu insgesamt positionieren muss und dann die Fragen gestellt werden, kann der Dialog nicht klar strukturiert werden. Deswegen schlagen wir Ihnen vor, dass Sie sich, vor allem natürlich die betroffenen Firmen, zunächst zu den allgemeinen Aspekten positionieren und wir dann hintereinander die Punkte „Zweckmäßige Vergleichstherapie“, „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“, „Anzahl der

Patienten bzw. Patientengruppen“ und „Therapiekosten“ abhandeln. Es wäre gut, wenn Sie das in dieser Reihenfolge, wenn es möglich ist, darstellen, wobei ich Ihnen natürlich das Wort nicht abschneiden will. Aber es wäre auch für uns sachdienlich, wenn Sie sich an diese Gliederung halten, weil dann der Dialog zu den einzelnen Punkten intensiver geführt werden kann.

Ich komme zu Punkt 1:

**Allgemeine Aspekte**

Ich würde zunächst die Firma Novartis als diejenige, die das Produkt herstellt, bitten, sich zu allgemeinen Aspekten zu äußern.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):**

Danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Das Thema der heutigen Anhörung ist die Bewertung des Präparats Fingolimod. Fingolimod wird bei Patienten eingesetzt, die unter der Erkrankung Multiple Sklerose leiden. Es wird in Kapselform verabreicht, und es ist hochwirksam. Die Erkrankung Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung, die meist in Schüben verläuft und das zentrale Nervensystem nachhaltig schädigt. Diese Schädigungen führen zu einer Behinderung der Patienten, die immer weiter fortschreitet. Für diese Patienten steht jetzt mit Fingolimod eine neue Therapie zur Verfügung, die zum einen eine höhere Wirksamkeit als der bisherige therapeutische Standard in der Zulassungsstudie gezeigt hat und zum anderen einen klaren Vorteil in der Anwendung hat; denn beim Medikament handelt es sich um eine Kapsel; es kann also oral eingenommen werden und macht damit das regelmäßige Spritzen, wie es zurzeit bei der Standardbasistherapie notwendig ist, überflüssig.

Das Studienprogramm von Fingolimod war auf eine Zulassung in der Erstlinientherapie ausgelegt. In der Zulassungsstudie wurde für Fingolimod gezeigt, dass die Rate der Schübe deutlich reduziert werden konnten. Dies wurde sowohl in einer Studie gegenüber Placebo als auch in einer weiteren Studie gegenüber der Standardbasistherapie, in diesem Fall Interferon beta, gezeigt. Die Schubrate wurde in dieser randomisierten kontrollierten Studie mit über 1.000 Patienten um mehr als 50 Prozent reduziert, dies ist also klinisch hochsignifikant. Vermutlich aus den Erfahrungen mit Natalizumab – das ist ein Präparat, das sich seit mehreren Jahren auf dem deutschen Markt befindet – wurde die Zulassung entgegen des Designs der Zulassungsstudie als Zweitlinientherapie gewährt. Das heißt, sowohl für Fingolimod als auch für die jeweilige Vergleichstherapie müssen Daten zur Verfügung stehen, die nach Versagen der Ersttherapie erhoben wurden.

Im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA folgende drei Subpo-

pulationen und Vergleichstherapien definiert: Die erste Subpopulation waren Interferon-Non-Responder mit vollständigem Interferon-Behandlungszyklus; Vergleichstherapie war hier Glatirameracetat. Die zweite Subpopulation sind Interferon-Non-Responder mit nicht ausreichendem Interferon-Behandlungszyklus; hier ist die Vergleichstherapie Interferon beta. Die dritte Subpopulation waren Patienten mit schubförmiger, schwerer, rasch fortschreitender Multipler Sklerose; Vergleichstherapie war ebenfalls Interferon beta.

Für die ersten beiden Interferon-Non-Responder-Gruppen sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen, weil aus seiner Sicht keine verwertbaren Daten vorlagen, die exakt diesen Subgruppen entsprechen. Für die dritte Population wurde nur ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Dieser Einschätzung des IQWiG widersprechen wir. Wir sehen einen Zusatznutzen in allen drei Subgruppen durch die Zulassungsstudie als belegt. Herr Dr. Tracik wird dies nun im Folgenden weiter erläutern.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Vielen Dank. – Zur Population 1: Zur Subpopulation der Interferon-Non-Responder, die nach einem vollständigen Behandlungszyklus von zwölf Monaten untersucht wurden, wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss Glatirameracetat als Vergleichsgruppe gewählt. Dies ist allerdings nur im Sinne eines indirekten Vergleichs möglich. Gefordert wurden also Daten von Patienten, die unter Interferon nicht respondiert haben und dann auf Glatirameracetat umgestellt wurden. Genau diese Daten gibt es für Glatirameracetat nicht. Ein indirekter Vergleich war also gemäß dieser Definition nicht möglich. Deshalb haben wir einen prinzipiellen Vergleich, das heißt einen Vergleich der beiden Gesamtpopulationen, also Fingolimod vs. Copaxone<sup>®</sup> durchgeführt, der einen eindeutigen Zusatznutzen für Fingolimod erbracht hat.

Zur Population 2: Bei der Subpopulation der Interferon-Non-Responder mit nicht ausreichender Interferon-Therapie, also einer Interferon-Therapie von weniger als zwölf Monaten, ist die Vergleichstherapie Interferon beta-1a, der Handelsname ist Avonex<sup>®</sup>. Das IQWiG kam in seiner Nutzenbewertung zur Überzeugung, dass die Subgruppe anders zu definieren ist, als wird es in unserem Dossier getan haben. Dieser Empfehlung sind wir gefolgt. Die Auswertung entsprechend dieser IQWiG-Definition wurde in unserer Stellungnahme dargestellt und zeigt einen klaren Zusatznutzen mit einer über 50-prozentigen Schubreduktion.

Zur Population 3: Auch in dieser Population mit schwerer, rasch fortschreitender Multipler Sklerose sehen wir einen Zusatznutzen bestätigt. Nur aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt 57 Patienten konnte kein statistischer Effekt gezeigt wer-

den. Die kleine Fallzahl kommt durch die Beschränkung auf therapienaive Patienten in dieser hochaktiven Gruppe, was nicht unserer Zulassung entspricht. Gemäß unserer Zulassung können auch Patienten behandelt werden, die nicht therapienaiv sind. Ohne diese Beschränkung auf die therapienaiven Patienten zeigt der direkte Vergleich einen statistisch signifikanten Effekt und damit einen klaren Zusatznutzen auch in dieser Gruppe, wie übrigens auch im EPA-Report dargelegt.

Das heißt, dass die Ergebnisse in allen Subpopulationen die Zulassungsstudien eindrucksvoll bestätigen, so wie von Herrn Kress schon ausgeführt. Hier möchte ich nochmals betonen, dass in allen Zulassungsstudien eine klinisch relevante Schubratenreduktion von 50 Prozent aufgezeigt wurde.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):**

Ich möchte gerne als letzten, aber wesentlichen Punkt noch einmal auf die orale Anwendung von Fingolimod kommen. Für die Patienten bedeutet dies, dass das regelmäßige Spritzen entfällt und sie nicht mehr unter Nebenwirkungen wie Schmerzen beim Einstechen der Nadel, Hautrötungen, Entzündungen etc. zu leiden haben.

Dieser Vorteil liegt zwar auf der Hand; es ist aber nicht möglich, diesen Vorteil in einer Zulassungsstudie nachzuweisen. Das liegt daran, dass die Zulassungsstudie verblindet sein muss; so musste beim Vergleich einer Spritzen-therapie mit einer oralen Therapie ein Double-Dummy-Design gewählt werden. Das heißt, jeder Patient hat sowohl eine Spritze als auch eine Tablette bekommen. Somit ist der Vergleich dieser beiden Applikationsformen in der Zulassungsstudie nicht möglich; in der Nutzenbewertung findet der Vorteil der oralen Gabe aus rein methodischen Gründen keine Anerkennung. Für die Patienten ist dieser Vorteil aber offenkundig sehr relevant und sollte daher in der Gesamtbewertung berücksichtigt werden.

Zusammengefasst: Durch die Zulassungsstudie ist in allen drei Subpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie belegt, und es besteht ein deutlicher Vorteil durch die orale Applikation. Dieser Vorteil sollte in der Bewertung berücksichtigt werden. – Danke schön.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Kress. – Sie haben die Punkte 1 bis 3 zusammen dargestellt. Somit rufe ich auch Punkt 2:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie
- Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und Punkt 3 auf.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- Patientenrelevanz von Skalen und Endpunkten

Ich würde jetzt bitten, ergänzend zu dem, was vonseiten Novartis vorgetragen worden ist, etwas zu sagen, wenn sie wollen. Ich frage erst einmal die Firmen: Merck Serono, wollen Sie etwas ergänzend vortragen?

(Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Nein!)

Firma Roche? – Nein. Firma Biogen?

(Frau Patel (Biogen Idec): Nein!)

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie? – Nein. Verband Forschender Arzneimittelhersteller? Wollen Sie ergänzen? – Nein. AkdÄ?

(Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Im Moment nicht!)

NeuroTransConcept?

(Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept): Ja!)

Bitte schön, Herr Professor Braune:

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):**

Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich bin Facharzt für Neurologie, niedergelassen in Prien am Chiemsee, und habe eine Professur für Neurologie an der TU München. Ich bin hier zusammen mit meinem Kollegen, Herrn Lang, einem niedergelassenen Neurologen aus Ulm. Wir vertreten NeuroTransConcept, ein Praxisnetzwerk in Deutschland für Neurologen und Nervenärzte mit 75 Praxen und etwas mehr als 150 Mitgliedern. Zwölf der, glaube ich, 15 Schwerpunktpraxen MS sind in unserem Netz organisiert. Die Stellungnahme des IQWiG hat uns mit Verzögerung erreicht. Wir haben es dennoch als wichtig empfunden, gerade auch für unsere Patienten, uns hier zu engagieren.

Grundlage unserer Stellungnahme ist unsere aktuelle Datenbankanalyse. NeuroTransConcept betreibt Datenbanken zu den wichtigsten Krankheitsbildern zur internen Qualitätssicherung bei unseren Mitgliedern. Das heißt, wir sind verpflichtet, entsprechende Datendokumentationen vorzunehmen. Wir konnten 7.521 Patienten mit schubförmig verlaufender MS identifizieren und haben die Datenbankanalyse hierauf jetzt auch abgestellt. Bei uns sind 12 Prozent unserer Patienten auf einer sogenannten Eskalationstherapie. Das heißt, Patienten, die unter der Basistherapie mit Interferonen und Copaxone<sup>®</sup> nicht zufriedenstellend laufen, erhalten entweder Tysabri<sup>®</sup> oder eben Fingolimod. Das heißt grosso modo: Etwa jeder sechste Patient ist nicht ausreichend in seiner Krankheitsdynamik kontrolliert und bedarf einer eskalierenden Therapie.

Bedingt durch die kurze Zulassungszeit konnten wir 142 Patienten unter Therapie mit Fingolimod in unsere Datenanalyse einschließen. Wir haben hierbei einen einjährigen Behandlungsverlauf unter Fingolimod sichergestellt, den wir bewerten können, und gleichzeitig einen ausreichenden Vorlauf von mindestens einem Jahr. Die Ihnen zur Verfügung stehenden Daten zeigen, dass vor Beginn der Therapie mit Fingolimod bei diesen Patienten eine eindrucksvolle Zunahme der Schubrate stattfand. Zunächst betrug die Schubrate in unserem statistischen Mittel 0,18 Schübe pro Jahr. Im Jahr vor Beginn der Therapie schnellte diese auf 0,4 Schübe pro Jahr hoch; das heißt, sie war mehr als doppelt so hoch. In der gleichen Zeit verschlechterte sich der EDSS um mehr als 10 Prozent. Das erscheint uns ganz wichtig im Hinblick auf die Überlegungen, welche Stratifizierungselemente für die Subgruppenanalyse zugrunde gelegt werden.

Wir sehen im Feld einen Patienten, dem es in diesem Jahr deutlich schlechter geht. Und wir reden über eine junge Population, über Patienten zwischen 20 und 40 Jahren, die in ihrer beruflichen Entwicklung sind, die ihre Familienplanung am Laufen haben, die, auf gut Deutsch, mitten im Leben stehen. Eine EDSS-Verschlechterung um 10 Prozent ist durchaus entscheidend dafür, ob der Maurer weiter auf der Baustelle arbeiten kann oder ob die Mutter die Familie weiter versorgen kann. Gleichzeitig ist es so, dass durch die schubförmige Manifestation die Krankheit auch evident wird: Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, Schwierigkeiten in der Beziehung. Deswegen ist in dieser Phase, die ja für den Patienten biografisch wirklich einschneidend ist, kein Spielraum mehr. Da ist es egal, ob er ein halbes Jahr Interferone hatte oder ob er sie neun Monate hatte oder ob er zwei Jahre auf Interferon war. Da geht es um die Wurst. Wir müssen schauen, dass wir eine weitere Verschlechterung der Lebensfähigkeit, der Selbstständigkeit dieser jungen Patienten verhindern.

Sie sehen an unseren Grafiken auch, dass das, was einmal an EDSS-Verschlechterung eingetreten ist, nicht wieder zurückgeholt werden kann. Wir erreichen allerdings unter Fingolimod sehr rasch, wirklich innerhalb eines Jahres, eine Stabilisierung, tendenziell sogar eine Verbesserung, und wir bringen innerhalb eines Jahres unter Fingolimod die Schubrate wieder auf den Ausgangswert zurück. Das ist etwas, was wir bisher nur von Tysabri<sup>®</sup>, also von Natalizumab, kannten. Das gelang bisher unter keiner Substanz in der sogenannten Primärtherapie. Insofern macht Fingolimod für uns hier wirklich ein ganz neues Fenster auf.

Wenn Sie nach einem geeigneten Komparator suchen und die Vergleichbarkeit und den Zusatznutzen von Fingolimod beurteilen wollen, dann müssen Sie realisieren, dass Fingolimod nicht mit der Basis-

therapie zu vergleichen ist, sondern tatsächlich ein neues Fenster für uns aufmacht, sodass wir den Patienten wirklich helfen können.

Diesen Trend zu einer Verbesserung des EDSS innerhalb des ersten Jahres möchte ich nicht überbewerten; aber wir sehen jetzt bei den längerfristigen Daten von Natalizumab, dass im mehrjährigen Verlauf unter diesem Wirkmechanismus, nämlich der Immigration der falsch aktivierten Entzündungsparameter, tatsächlich eine Besserung der klinischen Werte erreicht werden kann. Möglicherweise gilt das auch unter Fingolimod. Das heißt, wenn ein Komparator für Fingolimod adäquat wäre, dann ist es in unseren Augen tatsächlich Tysabri® und nicht die Basistherapie.

Noch ein kurzer Hinweis zur oralen Anwendung: Sie macht uns natürlich vieles leichter. Sie macht uns den Zugang zum Patienten leichter. Es ist nicht mehr notwendig, dass der Patient alle vier Wochen in die Praxis geht. Wir haben keine Arbeitsausfallzeiten. Der Patient managt sich im Prinzip selbst. Die Akzeptanz ist deutlich besser als für die Spritzen-therapie. Wir gehen davon aus, dass wir auch die Compliance damit verbessern können.

Wenn ich für uns niedergelassene Ärzte sprechen darf: Gestützt auf unsere Daten von über 7.000 Patienten mit schubförmig verlaufender MS muss man sagen, dass Fingolimod tatsächlich ein neues Therapiefenster aufmacht und in einer Klasse mit Tysabri® zu sehen ist. Das ist der Komparator, nicht die Basistherapeutika. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Braune. – Ich frage noch einmal Herrn Professor Kugler von der TU Dresden: Wollen Sie etwas sagen? – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Kugler (TU Dresden):**

Ein kurzer Gedanke aus der Versorgungsforschung bei MS-Patienten: Wir haben über 7.000 MS-Patienten befragt. Die Nebenwirkungsprofile spielen, wie es ja auch in der Nutzenbewertung schon kurz anklängt, für das tägliche Leben der MS-Patienten eine wesentliche Rolle. Die bisherige Therapie mit Interferon ist von Fieber und Flu-like Symptoms gekennzeichnet, die Therapie mit Glatirameracetat dadurch, dass Spritzenabzesse entstehen können, die ebenfalls beeinträchtigen. Aus sozialmedizinischen Gründen – mein Vorredner hat ja schon auf die Arbeitsfähigkeit hingewiesen – hebt sich das Nebenwirkungsprofil von Fingolimod deutlich von anderen Therapien ab. Wenn man jetzt andere Therapien empfiehlt, zwingt man eigentlich Patienten, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, die nicht für jeden Beruf kompatibel sind. – Danke.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Kugler. – Herr Professor Ziemssen, Universität Dresden.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):**

Ich würde gerne auch noch etwas dazu sagen, weil unsere Universität das größte Studienzentrum war, das im Zulassungsverfahren von Fingolimod involviert war. Wir blicken jetzt auf eine über vierjährige Erfahrung mit insgesamt 140 Patienten, die wir mit Fingolimod betreuen, zurück. Die Patientengruppen, die auf das Medikament eingestellt werden, umfassen im Wesentlichen, nämlich zu 80 Prozent, Patienten, bei denen entweder Copaxone® oder Interferon versagt hat, also Patienten, die trotzdem Schübe zeigen. Ich möchte auch unterstützen, dass das in den Subgruppenanalysen, die vom IQWiG gerechnet worden sind, nicht seinen Widerhall finden kann, denn die Daten für dieses Patientenkollektiv, bei dem wir in der Praxis draußen, auch von der Zulassung des Fingolimod her, das Medikament einsetzen, stehen nicht zur Verfügung; eben dadurch wird es nicht relevant.

Außerdem möchte ich auch noch einmal bezüglich der Zulassungsstudien bemerken: Es ist wesentlich schwieriger, bei wenig aktiven Patienten eine Effektivität für ein Medikament zu zeigen. Wir sehen an der Analyse von MS-Studien, dass es, wenn Patienten sehr viel entzündliche Aktivität, also sehr viele Schübe, ein sehr fortschreitendes Krankheitsbild haben, einfacher ist, einen positiven Effekt von Medikamenten auf die Erkrankung zu zeigen.

Deshalb ist es so: Wenn trotz der Tatsache, dass auch Patienten mit einer geringeren Aktivität eingeschlossen sind, ein Effekt nachweisbar ist, dann ist das zumindest für uns in der Klinik ein sehr wichtiger Befund.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Nun Herr Professor Gold, Klinikum Bochum, MS-Zentrum usw.

**Herr Prof. Dr. Gold (Klinikum Bochum):**

Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie gesagt, ich vertrete das krankheitsbezogene, BMBF-geförderte Kompetenznetzwerk sowie den Ärztlichen Beirat der Patientenselbsthilfe. Wir sehen uns als wissenschaftlich basiertes Gremium, das die Therapie und die Versorgung von MS-Patienten deutlich verbessern soll. Unter diesen Aspekten begrüßen wir grundsätzlich die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel sowohl aus gesundheitspolitischen als auch aus wirtschaftlichen Gründen; aber wir fordern eine adäquate Methodik.

Zu Punkt 1 „Allgemeine Aspekte“ möchte ich sagen: Eine auf 57 Patienten basierende Meinungsbil-

dung und Schlussfolgerung hält den Anforderungen moderner Evidenz nicht Stand. Als ich in der Neurologie in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts bzw. des letzten Jahrtausends – das kann man ja auch sagen – angefangen habe, hat man mit 50 Patienten publiziert. Das ist heute überhaupt nicht belastbar. Eine solche Tabelle wie die Tabelle 10 in der Stellungnahme des IQWiG, in der 6 Schübe unter Fingolimod vs. 9 Schübe verglichen werden, können Sie heute nicht bringen. Mit dieser Unterteilung werden Sie in der wissenschaftlichen Welt nicht ernst genommen.

Zu Punkt 2 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“: Copaxone® ist nach den Head-to-Head-Studien der letzten vier Jahre prinzipiell Interferonen gleichzusetzen, hat aber den großen Nachteil, dass in der Entstehungsgeschichte nur wenige kleine Studien im Vergleich zu Interferonen durchgeführt wurden. Es ist also aufgrund dieser methodischen Aspekte sehr schwierig, indirekte Vergleiche mit Copaxone® zu ziehen, wenn Sie das aufgrund von Vergleichsdaten fordern. Cum grano salis gehen wir davon aus, dass Copaxone® an größeren Patientenkollektiven gleichwertig mit Interferon ist. Dies zur Wahl des Komparators.

Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ich koordiniere auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Thema MS, die gerade praktisch akzeptiert worden sind. Wir haben klar ausgesagt, dass Fingolimod für uns auf einer Stufe mit dem schon erwähnten Wirkstoff Natalizumab steht.

Wir haben im klinischen Alltag das Problem mit Natalizumab, dass, wenn die Patienten ein Virus in sich tragen, nämlich das JC-Virus, nach zwei Jahren Natalizumab-Therapie das Risiko einer schweren, oft tödlich oder schwer behindernd verlaufenden Gehirnentzündung, die progressive Leukenzephalopathie, entsteht. Dieses Risiko bewegt sich bei 1:500 oder noch höher, sodass wir, um dieses Risiko zu vermeiden, diese Patienten nach zwei Jahren eigentlich von Natalizumab umsetzen müssen. Aufgrund der kardialen Studien aus der Zulassung über Fingolimod, über die wir seit einem Jahr verfügen, gelingt dieses Umsetzen hochaktiver, vormals mit Natalizumab behandelter Patienten aus Sicherheitsgründen wegen JC-Virusinfektion auf Fingolimod im klinischen Alltag sehr gut. Ich sehe also hier, genauso wie meine Vorstandskollegen, grundsätzlich schon eine andere Liga der Wirkstärke von Fingolimod. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Gold. – Herr Professor Paul, wollen Sie auch noch etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Paul (Charité Berlin):**

Ja, gerne, Herr Vorsitzender. Vielen Dank. – Ich spreche für die Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinisches und Experimentelles Forschungszentrum für Multiple Sklerose, das im Jahr bis zu 2.000 Multiple-Sklerose-Patienten ambulant und stationär an den diversen Standorten betreut, sich seit dem Jahr 2005 an zahlreichen klinischen Studien zu Fingolimod beteiligt und mittlerweile einen Überblick über eine höhere dreistellige Zahl von Fingolimod-Patienten hat.

Ich würde gerne auf einen Punkt aufmerksam machen, der in der Diskussion bislang noch nicht richtig zur Sprache gekommen ist und auch in der schriftlichen Stellungnahme so nicht diskutiert wurde. Man kann sicher kritisch diskutieren, ob die Schubfrequenz oder die Schubrate als relevanter Endpunkt in klinischen Studien heutzutage noch adäquat ist. Ich habe es auch verstanden, dass da Kritik kam; wie ich denke, zu Recht. Unstrittig ist aber doch die Tatsache, dass Schübe, wenn sie schwer verlaufen und dann auch zur Hospitalisation, das heißt zur stationären Aufnahme, des Patienten führen, neben der persönlichen psychologischen Betroffenheit des Erkrankten auch erhebliche Gesundheitskosten hervorrufen. Wenn man sich die Daten aus den beiden großen Studien TRANSFORMS und FREEDOMS noch einmal anschaut – das deckt sich im Übrigen auch mit der bereits erwähnten langjährigen klinischen Erfahrung, die wir jetzt mit Fingolimod haben –, stellt man fest, eindrucksvoll belegt worden ist, dass die Zahl der Schübe insgesamt zurückgegangen ist – das ist bekannt – und dass vor allem auch die Zahl der schweren Schübe, die eine stationäre Aufnahme des Patienten erforderlich machte, in den Fingolimod-Gruppen um mehr als die Hälfte niedriger war im Vergleich zu Avonex® oder auch Placebo.

Jetzt gibt es ältere Daten aus den USA, die Gesundheitskosten gegenüberstellen, nämlich Kosten von ambulanten vs. stationären Schubbehandlungen. Stationäre Behandlung ist um den Faktor sechs bis sieben teurer. Die Zahlen kennen Sie sicher besser als ich. Der Punkt ist, dass es durch diese Behandlung gelingt, auf der einen Seite stationäre Behandlungskosten signifikant zu reduzieren, aber zum anderen auch das persönliche Leid der Betroffenen zu mildern.

Für jeden MS-Patienten ist das plötzliche, unerwartete Erleben eines neurologischen Defizits, seien es Doppelbilder, ein plötzlicher Visusverlust, eine Gangstörung – es handelt sich, wie wir eben gehört haben, um junge Menschen in der Lebensplanung –, doch ein erheblich einschneidendes Erlebnis. Hier hat aus der Sicht der wissenschaftlichen Daten, aber auch aufgrund unserer langjährigen klinischen Erfahrungen an der Charité Fingolimod einen ganz eindeutigen Zusatznutzen. – Danke.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Herr Professor Mühlbauer,

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):**

Ich möchte ganz kurz einen Kommentar abgeben, der eigentlich eher eine Frage ist. Ich bin ein bisschen verwirrt durch die Einlassungen der klinischen Kollegen. Wir haben jetzt viermal ganz klar gehört, die richtige Vergleichstherapie wäre Natalizumab gewesen. Wir haben hier heute über den Zusatznutzen dieses Medikaments zu beraten. Hierzu liegt eine Studie vor, die alle möglichen anderen Vergleichstherapien berücksichtigt, aber nicht Natalizumab.

Zum letzten Punkt: Auch in der entscheidenden Publikation von Cohen steht im Abstract:

No significant differences were seen among the study groups with respect to progression of disability.

Und das war sogar die schwächere Vergleichsgruppe, sprich: Interferon.

Habe ich mich jetzt ganz falsch auf diese Sitzung vorbereitet? Ich denke, wir müssen den Zusatznutzen auf Basis der Daten vergleichen, die vorliegen. Vielleicht leitet das dann schon zum nächsten Punkt über. Aber für mich ist das jetzt ein bisschen unklar. Vielleicht kann das noch einmal jemand kommentieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielleicht ergibt sich das aus den Fragen, die ja noch von uns aus zu stellen sind, oder aus Bemerkungen. Ich habe jetzt bewusst alle Sachverständigen angehört, weil auch der Vortrag die Punkte 1 bis 3 allgemein umfasst hat.

Ich frage jetzt, ob es vonseiten des Unterausschusses hierzu noch Fragen gibt. – Herr Wiegert.

**Herr Wiegert:**

Ich würde es schon gut finden, wenn zuerst die Frage von Herrn Professor Mühlbauer beantwortet wird.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Von wem?

**Herr Wiegert:**

Vom Hersteller.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wasmuth oder Herr Tracik.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Ich möchte auf die Anmerkung von Herrn Professor Mühlbauer hinsichtlich der TRANSFORMS-Studie eingehen. Das ist die Head-to-Head-Studie, bei der bezüglich der Behinderungsprogression im Gegensatz zur FREEDOMS-Studie kein Unterschied ge-

zeigt werden konnte, weil kein statistisch signifikantes Niveau erreicht wurde, obwohl ein 30-prozentiger Unterschied da war. Wir wissen – das war ja eine Ein-Jahres-Studie –, dass aufgrund der Messung der Behinderungsprogression ein Jahr eigentlich zu kurz ist. In der Extensionsstudie dieser Ein-Jahres-Studie sehen wir sehr wohl statistische Effekte, genauso wie wir sie in der FREEDOMS gezeigt haben, die primär schon auf zwei Jahre eingestellt war.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

Ergänzend möchte ich dazu noch sagen: Sie wissen – das ist auch im EPA-Report so enthalten –, dass in der Extension der Phase-II-Studie Patienten, so wie es im EPAR steht, über 60 Monate, also über fünf Jahre, therapiert werden. Da ist bei der Reduzierung der Behinderungsprogression ein über 50-prozentiger Effekt zu verzeichnen, der über sechs Monate bestätigt wurde. Also hier noch einmal ein statistisch signifikanter Effekt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ist das jetzt die Antwort auf Ihre Frage?

(Herr Kaesbach schüttelt den Kopf)

Nun Frau Teupen.

**Frau Teupen:**

Wie erklären Sie sich, dass bei der Lebensqualität kein Unterschied aufgezeigt werden konnte?

Vielleicht noch eine kleine Anmerkung zum Begriff „Compliance“. Aus Patientenvertretungssicht hat sich eher der Begriff „Adhärenz“ durchgesetzt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wer möchte die Frage zur Lebensqualität beantworten? – Herr Lang.

**Herr Dr. Lang (NeuroTransConcept):**

Vielleicht darf ich aus der Sicht eines Arztes, der seit mehr als 20 Jahren in einer Schwerpunktpraxis tätig ist, dazu Stellung nehmen. Letztendlich wurden in den Studien Patienten im Double-Dummy-Design getestet. Deswegen mussten die Fingolimod-Patienten natürlich auch spritzen, und hinsichtlich der Lebensqualität spielten nur direkte Flu-like bzw. grippeähnliche Symptome eine Rolle. Aber aus der Erfahrung des Einsatzes von Fingolimod bei vielen Patienten – ich habe auch an den Zulassungsstudien teilgenommen – kann ich schon sagen, dass die Lebensqualität deutlich besser ist. Die Spritzerei ist mit den Hautveränderungen, mit den Nebenwirkungen ein sehr limitierender Faktor hinsichtlich der Langzeitadhärenz. Die Patienten, die weniger Schübe haben, weniger krankheitsprogredient sind, fühlen sich besser. Sie fühlen sich in der alltäglichen Praxis unter Tysabri® besser, aber unter Fingolimod deutlich besser.

tienten in Studien. Das ist schlichtweg das größte Studienprogramm.

Zunächst zum Aspekt „zerebrale Infektionen“, wenn ich das einmal so zusammenfassen darf. Mit zerebralen Infektionen haben wir bisher in den Studien keine Probleme gehabt. Wir sind uns aber sehr wohl bewusst, dass wir darauf besonders achten müssen. Vor diesem Hintergrund haben wir verschiedene Safety-Studien aufgesetzt. Hier möchte ich eine globale Studie nennen, die sogenannte PASSAGE-Studie mit 6.000 Patienten, und eine eigene Studie, die PANGAEA-Studie. Da haben wir uns als Novartis Deutschland besonders in der Verpflichtung gefühlt. Das ist eine 5-Jahres-Follow-up-Studie, offen für 5.000 Patienten. Nach aktuellem Stand werden jetzt schon 1.800 Patienten in dieser Studie langzeitbeobachtet. Ich glaube also, dass wir das ernst genommen haben und auch hier unserer Verpflichtung nachkommen, die größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse werden wir bzw. wird jeder Arzt aufgrund einer Empfehlung der Zulassungsbehörden jetzt auch ein kardiales Monitoring durchführen, um das Risiko, insbesondere bei Patienten mit kardialen Vorschädigungen und kardialer Medikation, zu minimieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Herr Professor Ziemssen, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):**

Ich habe noch einen Kommentar zu dem Punkt „Injektion“. Wir als Studienzentrum hatten einen Anteil von 25 Prozent an der TRANSFORMS-Studie, einer Double-Dummy-Studie. Natürlich können Sie auf Nebenwirkungen fokussieren, aber wenn Sie den Patienten extrem danach befragen, wie seine Hautrötungen aussehen bzw. welche Nebenwirkungen aufgetreten sind, dann führt das sehr schnell dazu, dass Sie den Patienten und sich selbst entblinden. Das ist das große Problem. Sie müssen Nebenwirkungen natürlich dokumentieren, aber Sie können in einer Zulassungsstudie, die mit einem Double-Dummy-Design durchgeführt wird, nicht in extenso darauf fokussieren, welchen Effekt Injektionen haben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wiegert noch einmal.

**Herr Wiegert:**

Ja, das ist für mich sehr lehrreich. Ich würde vorschlagen, dass man, wenn es tatsächlich interessiert, das zu evaluieren, an der Stelle einen Blinded Investigator einsetzt. Das ist in Studien nichts Ungewöhnliches. Ich könnte das jetzt mit der Frage

verbinden, warum Sie das nicht getan haben. Aber das möchte ich jetzt nicht machen. Ich sage: Es gibt sehr wohl die Möglichkeit, Injektionsstellen bzw. Effekte durch Injektionen in Studien verblindet auszuwerten. Dies wird dann von einem Blinded Investigator gemacht. Ich wäre sehr überrascht, wenn es diese Möglichkeit nicht mehr geben sollte.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

Vielleicht darf ich dazu noch ergänzen, dass das primäre Ziel der Studie die Wirksamkeit, basierend auf der Schubrate, war. Üblicherweise wird diese anhand der EDSS nachgewiesen. Wir hatten in beiden Zulassungsstudien einen Blinded-EDSS-Rater. Wie gesagt, die Studie fokussierte auf die Wirksamkeit als primären Zielparameter.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Lelgemann.

**Frau Dr. Lelgemann:**

Ich habe noch eine Frage zu den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten für die Populationen, für die laut Dossierbewertung des IQWiG kein Zusatznutzen attestiert worden ist, weil keine ausreichenden Daten vorliegen. Sie haben ja hier jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Daten nachgereicht. Da wird der Vergleich der Wirkung von Fingolimod gegen Interferon bei Patienten, die nicht ausreichend auf Interferon angesprochen haben, aufgeführt, ohne – oder habe ich das nur nicht gesehen? – dass diese Interferon-Therapie entsprechend modifiziert worden ist. Entspricht das dem, was man machen würde?

Ich habe also eine Gruppe, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie auf eine bestimmte Therapie nicht anspricht, diese Therapie führe ich aber in einem Teil der Gruppe weiter, während ich den anderen Teil der Gruppe auf ein anderes Präparat, in diesem Fall Fingolimod, umstelle, und dann sehe ich, dass das neue Präparat eine bessere Wirksamkeit hat, die Gruppe mit dem neuen Präparat also den Nicht-Respondern in der anderen Gruppe überlegen ist. Ich hätte gern eine Einschätzung, ob man das so machen sollte oder ob man vielleicht die Interferon-Therapie ändern sollte, zum Beispiel, indem man anders dosiert.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Tracik und dann Herr Professor Braune.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Ich rede jetzt tatsächlich als jemand, der lange in der Neurologie gearbeitet hat, und weniger im Hinblick auf Daten. In der Tat ist es so, dass man, wenn es um die Effektivität geht, innerhalb der Interferone nicht switchen würde. Aber ich bin mir sicher, dass die Kollegen, die tagtäglich Patienten sehen, das besser beurteilen können.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wiegert.

**Herr Wiegert:**

Zu den Injektionen und dem Double-Dummy-Design: Sie haben dargestellt, dass die Injektion einerseits aus dem Einstechen der Nadel besteht. Der zweite Aspekt ist, wie wir gehört haben, dass das Medikament, das dort eingebracht wird, noch einen Effekt hat, nämlich Rötungen, Schwellungen, Schmerzen. Zum einen kenne ich das, und zum anderen habe ich das auch Ihren Äußerungen so entnommen.

Ich verstehe jetzt allerdings nicht, wieso das im Rahmen einer klinischen Studie nicht auswertbar ist. Sie haben eine groß angelegte Studie gemacht, Sie haben einen Head-to-Head-Vergleich gemacht, Sie haben das über ein Jahr laufen lassen, Sie haben in der Studie sowieso die Auswertungen, was an der Einstichstelle passiert, weil das bei klinischen Studien einfach dazugehört. Sie wären also abgesehen vom Einstich, der bezüglich der Lebensqualität unangenehm ist, sehr wohl in der Lage gewesen, zu differenzieren, also den Unterschied von Placebo zu Verum beim Betaferon<sup>®</sup> darzustellen. Warum haben Sie das nicht gemacht? Das ist ein relevanter Parameter der Lebensqualität.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Was man auf jeden Fall in den Daten sieht – das wurde ja auch vom IQWiG zum Beispiel in der Population 3 so gesehen –, sind die Effekte der grippeähnlichen Symptome, die die Patienten haben. Diese würden gemessen. Hier zeigt sich selbst in der ganz kleinen Gruppe mit 57 Patienten ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Schaden. Das Gleiche ergibt sich auch für die anderen Gruppen. Wir haben das auch in unserer Stellungnahme noch einmal dargestellt. Das heißt, als wir die grippeähnlichen Symptome gemessen haben, kamen ganz klare Effekte zugunsten von Fingolimod heraus.

**Herr Wiegert:**

Ich habe Sie verstanden. Aber möchten Sie noch meine Frage beantworten, oder wollen Sie das so stehen lassen?

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Ihre Frage bezog sich auf die Einstichreaktionen?

**Herr Wiegert:**

Exakt, dass Sie der Meinung sind, das könne man im Double-Dummy-Design nicht auswerten. Ich hatte dagegen einen Weg aufgezeigt, dass man dem, auch in einem Double-Dummy-Design, zumindest nahe kommen und sehr wohl auch belastbare Aussagen dazu machen kann.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Tracik

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Da haben Sie völlig recht, ja. Wenn man das auf die Hautrötungen oder auf den Effekt des Medikaments direkt an der Einstichstelle reduziert, dann hätte man das tatsächlich machen können. Da haben Sie völlig recht. Uns geht es ja um die allgemeinen Nebenwirkungen im Sinne von grippeähnlichen Symptomen usw.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Man darf an der Stelle aus meiner Sicht auch eine Art von psychologischem Effekt nicht ganz außer Acht lassen; denn das Ganze ist ja eine Therapie, die sich über Jahre hinzieht und für den Patienten schon eine gewisse Belastung darstellt. Dieser lässt sich allerdings in einer Studie nicht abbilden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Müller.

**Frau Müller:**

Guten Tag! Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich nehme noch einmal Bezug auf das Sicherheitsprofil von Fingolimod. Sie gingen ja darauf ein, dass die europäische Zulassung im Wesentlichen eine Second-Line-Zulassung ist. Soweit ich informiert bin, ist das durchaus auch auf Sicherheitsbedenken zurückzuführen, die trotz der guten Wirksamkeit von Fingolimod noch nicht ganz ausgeräumt sind. Das betrifft ja hauptsächlich zwei Schwerpunkte:

Zum einen sind es kardiovaskuläre Bedenken; in der aktuellen Diskussion geht es gerade um die AV-Überleitungsverlängerung und Brachykardie.

Der andere wichtige Bereich – Sie haben ja stark Bezug auf Natalizumab, auf die progressive Enzephalopathie genommen – ist, dass möglicherweise aufgrund eines ähnlichen Wirkungsmechanismus – das betrifft die Migration ins ZNS von Immunzellen in der Endstrecke – durchaus bis jetzt nicht sicher auszuraumen ist, ob sich nicht auch in diesem Bereich, also mögliche ZNS-Infektionen, das Sicherheitsprofil nach einer längeren Nachbeobachtungszeit ändert. Es war ja auch bei Natalizumab so, dass das erst nach der Zulassung bekannt wurde; das hat dann ja auch zu einer zeitweiligen Rücknahme geführt.

Welche Studien planen Sie noch, um diese Sicherheitsbedenken auszuraumen?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Vielen Dank. – Das sind zwei ganz wichtige Aspekte. Bevor ich darauf eingehe, möchte ich vorab sagen; im Rahmen der Zulassung von Fingolimod ist das größte Studienprogramm, das jemals für MS aufgelegt wurde, durchgeführt worden. Kein anderes Produkt wurde so intensiv in klinischen Studien untersucht. Vor Zulassung hatten wir schon 6.000 Pa-

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Professor Braune.

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):**  
Dazu kann ich Daten aus unserem Kollektiv von vielen Tausend MS-Patienten beitragen. Bei uns erfolgt ein Switch innerhalb der Basistherapie nur in 6 Prozent der Fälle wegen unzureichender Wirksamkeit, während die Mehrzahl der Switches, über 40 Prozent, aufgrund von Unverträglichkeiten erfolgt. Das ist so auch berechtigt. Deswegen ist in den Leitlinien ein Switch innerhalb der Basistherapie nicht mehr vorgesehen.

Ich wollte noch die Relevanz im Alltag darstellen. Wenn sich, wie anhand der EDSS zu sehen ist, der Zustand rasch verschlechtert und die Schubrate zunimmt, haben Sie keine Zeit, noch ein halbes Jahr zu warten, um den möglichen klinischen Verlauf zu betrachten, bis der Patienten beginnt, auf das andere Basistherapeutikum anzusprechen. Sie haben sowohl bei Copaxone<sup>®</sup> als auch bei Interferon eine Latenz, bis die Wirkung einsetzt. Wenn wir bei unseren Patienten innerhalb von einem Jahr beobachten, dass es klinisch kritisch wird, dann ist keine Zeit mehr. Dann kann man nicht noch einmal ein halbes Jahr blind investieren, sondern dann geht es darum, eine möglichst rasch greifende, effiziente Therapie zu finden.

Wir hatten bei Natalizumab viele Schwierigkeiten, dies den Kollegen zu kommunizieren, weil natürlich die Sorge wegen PML sehr groß ist. Das gelingt jetzt ohne dieses Damoklesschwert mit Fingolimod viel besser. Wir sehen, dass innerhalb von einem Jahr sowohl Schubrate als auch EDSS stabilisiert werden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Noch einmal Frau Leigemann.

**Frau Dr. Leigemann:**  
Das glaube ich ja auch. Deswegen meine Frage: Ist das die adäquate Vergleichstherapie, oder haben wir hier nicht einen künstlichen, überschätzten Therapieeffekt, der de facto viel kleiner ist, weil wir eine nicht wirksame Therapie weiterlaufen lassen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Können Sie darauf antworten?

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):**  
Das will ich gerne, aber ich habe leider gerade nicht ganz verstanden, was Sie sagen wollten.

**Frau Dr. Leigemann:**  
Die Patientengruppe ist dadurch charakterisiert, dass sie auf Interferon nicht ausreichend anspricht. In dem einen Teil der Gruppe wird aber einfach weiter mit Interferon behandelt, während dem anderen

Teil der Gruppe Fingolimod gegeben wird. Also habe ich doch am Ende ein verzerrtes Ergebnis, weil ich schon vorher weiß, dass die Patienten im Prinzip nicht auf das Interferon ansprechen.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**  
Ja, aber das ist doch genau das, was von uns gefordert wird. Wir sollen zeigen, dass es bei Patienten, die Interferon-Non-Responder sind, eine Überlegenheit gibt. Das war ganz klar die Maßgabe auch des IQWiGs. Dem sind wir nachgekommen.

**Frau Dr. Leigemann:**  
Deswegen war meine Frage: Ist da zum Beispiel eine Dosisanpassung erfolgt? Es gibt ja durchaus Daten, die darauf hinweisen, dass es da unterschiedliche Wirksamkeiten gibt.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**  
Es ist gut, dass Sie diesen Punkt ansprechen. Darauf kann ich antworten. Eine Dosisanpassung innerhalb der Interferone ist außer bei Rebif<sup>®</sup> nicht möglich. Die Dosis zum Beispiel von Avonex<sup>®</sup> können Sie nicht anpassen.

**Frau Dr. Leigemann:**  
Das ist mir bekannt. Aber es ist vom G-BA ja nicht festgelegt worden, welche Dosis und welches Interferon gewählt werden sollen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Jetzt muss ich Herrn Professor Gold Herrn Kaiser vorziehen, damit er die Frage beantworten kann. Er ist schon ganz unruhig. – Herr Professor Gold.

**Herr Prof. Dr. Gold (Klinikum Bochum):**  
Die sicherheitsrelevanten Aspekte wurden vorhin von der Dame von der KBV vorgetragen. Wir haben in der MS in den letzten Jahren mit Freude festgestellt, dass wir wirksamere Medikamente bekommen, aber auch, dass wir in Studien unter hohen Sicherheitsbedingungen Todesfälle zu verzeichnen hatten. Wir vom krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk sind schon darauf eingegangen. Wir haben auf der letzten Jahrestagung der Neurologen in Wiesbaden über 5.000 Flyer, Handouts zu Sicherheitsvorschlägen mit Fingolimod verteilt. Man muss lernen, damit umzugehen. Das ist ein wichtiger Punkt. Das sind die Neurologen gewohnt; das können sie handhaben. Wir haben zumindest auf Kongressen die Safety-Daten von über 2.000 Patienten vorgestellt, die mit dem Medikament erstexponiert wurden. Es gibt ja einen Rote-Hand-Brief aufgrund eines Todesfalles fraglicher Genese in den USA.

Man kann anhand dieser Daten, die auf Kongressen vorgestellt wurden, sehen, dass kardial vorgeschädigte Patienten, die zudem noch Betablocker und Kalziumantagonisten nehmen, wohl eine riesige Population sind, die man bei der Erstgabe

von Fingolimod besonders berücksichtigen sollte. All das lernen die Neurologen und setzen es in Zusammenarbeit mit den Fachkollegen von der Inneren Medizin und der Kardiologie um.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:**

Vielen Dank für das Wort. – Ich habe mehrere Fragen. Ich fange erst einmal mit einer an, und dann melde ich mich wieder mit der nächsten Frage.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Sie können die Fragen ruhig abarbeiten.

**Herr Dr. Kaiser:**

Vielleicht eine Grundsatzbemerkung vorab. Ich habe die Vermutung, dass nicht alle Stellungnehmenden alle Unterlagen zum Verfahren gelesen haben. Es wird häufig auf die Bewertung des IQWiG verwiesen und darauf, dass das IQWiG ja Subgruppenanalysen berechnet habe. Das ist mitnichten der Fall. Diese Subgruppenanalysen hat der Hersteller in seinem Dossier präsentiert. Herr Gold beispielsweise hat gesagt, Anforderungen modernen Evidenz seien nicht erfüllt. Das Kompliment geht natürlich direkt an den pharmazeutischen Unternehmer, der für die eine Gruppe, für die er eine Zulassung bekommen hat, genau so viele Patienten in der Studie untersucht hat. Respektive hat er sogar mehr Patienten untersucht, nämlich auch die Patienten, die vorbehandelt wurden. In der Analyse im Dossier haben Sie nur die Daten der nichtvorbehandelten Patienten präsentiert, wie Sie eben selber dargestellt haben.

Sie verweisen jetzt in der Stellungnahme auf den EPAR, dort sind allerdings nur zwei Endpunkte berichtet. Mir erschließt sich nach wie vor nicht die Rationale, warum Sie im Dossier entgegen der Zulassung nur die Subgruppenanalyse für therapie-naive Patienten dargestellt haben. Mir erschließt sich auch nicht die Rationale, warum Sie das jetzt in den Stellungnahmen nicht korrigiert haben. Sie haben auf den EPAR verwiesen. Das gilt aber nur für zwei Endpunkte, wobei Sie davon nur einen Endpunkt dargestellt haben. Was ist konkret Ihre Rationale dafür, dass Sie eine nichtzulassungskonforme Subgruppenanalyse anhand Ihrer Zulassungsstudie durchgeführt haben und im Dossier präsentiert haben, obwohl es offenbar – im EPAR werden Teildaten berichtet – eine zulassungskonforme Subgruppenanalyse gibt?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das wäre jetzt, glaube ich, eine Frage an Herrn Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Vielleicht vorneweg – im Eingangsstatement hatten wir das bereits gehört –: Der ursprüngliche Plan für Fingolimod war, eine Erstlinienzulassung zu bekommen. Entsprechend war die Studie ausgelegt, entsprechend war auch die Verteilung der Patienten. Sie haben selber in Ihrem Bericht geschrieben, Herr Kaiser, dass wir für diese Studie sehr breite Einschlusskriterien hatten. Da es nicht so viele Patienten mit rasch fortschreitender Multipler Sklerose gibt, ist es nicht verwunderlich, dass bei einem breiten Einschlusskriterium nur relativ wenige in dieser Studie enthalten sind.

Zu der Frage, warum wir für die Population 3, die Sie ansprechen, genau diese Abgrenzung gewählt haben: Sie haben selber in Ihrem Bericht geschrieben, dass es, weil eine Reihe von Kriterien erfüllt sein müssen, relativ schwierig ist, diese Gruppe zu definieren. Uns fiel es schwer, weil man schlicht und ergreifend nicht für alle dieser vielen in der Zulassung genannten Kriterien exakte Daten aus den Studien hat. Wir haben durch die Beschränkung auf Therapienaive eine relativ enge Definition gewählt, da gebe ich Ihnen recht. Ein Grund hierfür war, dass man dadurch Überschneidungen mit den anderen beiden Gruppen verhindert hat; denn sonst haben Sie gemäß der Definition Patienten, die in beide Gruppe gehören. Dass wir hier keine Daten zu verbergen haben, haben wir jetzt in der Stellungnahme noch einmal dargestellt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Kaiser, Sie haben weitere Fragen?

**Herr Dr. Kaiser:**

Ich habe erst einmal dazu Nachfragen. Wie kann ich Ihre letzte Einlassung verstehen? Halten Sie die Analyse der Daten von Patienten, die vorbehandelt wurden, nicht für valide für die Fragestellung, die für die Zulassung definiert wurde? Wenn sie valide ist – aus meiner Sicht ist sie valide; die vorbehandelten Patienten sollten eingeschlossen sein –, warum präsentieren Sie dann nicht alle Daten dazu? Ich habe die Rationale nach wie vor nicht verstanden.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Wenn ich kurz nachfragen darf: Meinen Sie die Rationale, warum wir jetzt in der Stellungnahme nicht alle Daten geliefert haben?

**Herr Dr. Kaiser:**

Die Rationale, warum Sie die Analyse, die Sie den Zulassungsbehörden zu genau dieser Gruppe vorgelegt haben, nicht im Dossier präsentiert haben, habe ich jetzt ein bisschen verstanden. Sie haben gesagt, dass sie eine schärfere Abgrenzung haben wollten. Aber wenn Sie im Stellungnahmeverfahren auf solche Daten hinweisen, warum präsentieren Sie nicht analog zur Patientengruppe 2, für die Sie die

Daten komplett vorliegen, die kompletten Daten für genau die so definierte Population einschließlich der vorbehandelten Patienten? Diese Rationale erschließt sich mir nicht.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Wir haben mit unserer Stellungnahme das Ergebnis zu unserem primären Parameter in der Studie, zur Schubrate, geliefert.

**Herr Dr. Kaiser:**

Sind Sie der Ansicht, dass man damit eine abschließende Analyse machen kann? Circa acht bis zehn von Ihnen selbst definierte patientenrelevante Endpunkte sind dort nicht ausgewertet.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Auch hier möchte ich noch einmal schlicht und ergreifend auf die Gesamtstudie verweisen. Wir haben im Dossier – das findet sich im Anhang Ihrer Bewertung – die Ergebnisse der Gesamtstudie dargestellt. Wir haben für alle Populationen in der Stellungnahme und im Dossier gezeigt, dass es einen konsistenten Effekt gibt. Das konnten Sie in der Stellungnahme sehen. Wir haben Schubratenreduktionen von etwa 50 Prozent. Das heißt, die Daten sind konsistent; es ist fast egal, wie Sie es aufteilen, wie Sie die Gruppen definieren. Ein Problem bekommen Sie natürlich, wenn die Gruppen zu klein sind. Aber es gibt einen konsistenten Effekt, und wir gehen auch hier davon aus, dass es einen konsistenten Effekt gibt. Wir haben uns, um jetzt nicht eine Stellungnahme mit dem Umfang eines Dossiers einzureichen, auf den primären Parameter, also die Schubrate, beschränkt.

**Herr Dr. Kaiser:**

Gut. Also, ich kann es nach wie vor nicht verstehen, weil Sie für die Patientenpopulation 2 mehrere Seiten eingereicht haben. Das hätten Sie für die Patientenpopulation 3 genauso machen können; dann hätte man hier alle Daten vorliegen.

Ich habe eine Frage an Herrn Braune von NeuroTransConcept. Weniger zu Ihrer Analyse bezüglich des Verlaufs unter der Gabe von Natalizumab oder Fingolimod, die Sie am Ende präsentieren, sondern mehr zu Ihrer Aussage, die Sie eben getroffen haben. Sie sehen in Ihren Daten, dass etwa 6 Prozent der Patienten nicht ausreichend unter einer First-Line-Therapie behandelt sind und deswegen eine solche erweiternde eskalierende Therapie benötigen. An der Darstellung wundert mich Folgendes: Natalizumab wurde ja über mehrere Jahre relativ konstant bei 5 bis 6 Prozent der Patienten eingesetzt. Mit der Zulassung ist Fingolimod dann relativ sprunghaft auf das gleiche Niveau von Natalizumab gekommen. Das lässt für mich zunächst einmal zwei mögliche Schlussfolgerungen zu – vielleicht können Sie uns sagen, ob es noch eine

dritte gibt –: Entweder waren in der Zeit vor Fingolimod zu viele Patienten, die eigentlich eine eskalierende Therapie benötigen, nicht ausreichend behandelt,

(Herr Prof. Braune: Exakt!)

oder es gibt jetzt, da Fingolimod zugelassen ist, eine deutliche Überbehandlung.

**Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):**

Ja, die beiden Varianten sind denkbar. Insgesamt sind jetzt etwa 12 Prozent der Patienten auf einer Eskalationstherapie: 6 Prozent Fingolimod und 6 Prozent Tysabri®. Wenn wir unsere Subpopulation anschauen, gehen wir davon aus, dass letztlich etwa 15 bis 16 Prozent eine Eskalationstherapie bräuchten. Die Zeiten nur mit Natalizumab waren davon geprägt, dass die Risiko/Nutzen-Abwägung viel kritischer war. Das heißt, die Abwägung, ab wann ich einen Patienten eskaliere, war eine andere als jetzt unter Fingolimod. Dadurch besteht beim Patienten – er entscheidet ja mit; das ist nichts, was der Arzt beim Gespräch ex cathedra entscheidet – natürlich auch mehr Bereitschaft zur Eskalationstherapie. Zuvor hat man sich mit Zwischenlösungen beholfen, wie zum Beispiel Interferon plus Kortikoide oder ähnliche Basistherapeutika. Das hat eindeutig an Stellenwert verloren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Ich möchte an der Stelle noch kurz etwas zu der Frage von Frau Lelgemann sagen. Ich kann jetzt von meinem Hintergrund her das medizinische Rational nicht einschätzen – das hat Herr Tracik ausgeführt –, ich möchte nur noch einmal für alle Beteiligten erklären, wie es zu diesem Vergleich kam. Novartis ist ja sehr interessiert, mit allen hier im Dialog zu sein. Wir hatten ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Vergleichstherapie, wir hatten ein Beratungsgespräch unter Maßgabe des IQWiG zu Inhalt und Vollständigkeit der ersten Version unseres Dossiers. Das heißt, wir haben versucht, hier maximal im Dialog zu sein.

Als Ergebnis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA wurde für die Population 2 als Vergleichstherapie ein Interferon festgelegt. Dies wurde nicht näher spezifiziert; uns wurde offengelassen, wie wir das operationalisieren, welches Interferon wir wählen. In unserem Dossier haben wir eine entsprechende Analyse gewählt. Jetzt gibt es unterschiedliche Auffassungen, wie genau diese Gruppe für die Population 2 auszusehen hat. Wir haben das über die Therapietreue festgelegt.

Vonseiten des IQWiG kam der Wunsch, das sozusagen über die Abgrenzung von Patienten, die

weniger als ein Jahr auf Therapie sind, zu tun. Das haben wir jetzt in der Stellungnahme nachgeliefert. Das heißt, wir haben diesen Vergleich gemacht, um die Vorgaben, die uns in diesem Prozess gemacht wurden, bestmöglich zu erfüllen. Wir wollen uns hier gar nicht groß über Vergleichstherapien etc. streiten, sondern wir wollten die Anforderungen, die an uns gestellt wurden, erfüllen. Das war unser Rational. Das haben wir sowohl im Dossier als auch jetzt ergänzend in unserer Stellungnahme getan.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Kaiser, weitere Fragen?

**Herr Dr. Kaiser:**  
Ja, aber nicht mehr viele. Ich habe noch eine Frage zu der Phase-II-Extensionsstudie. Können Sie das Design kurz skizzieren? Sie sprechen ja von einem Therapieeffekt.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**  
Das Design der Phase-II-Studie war so angelegt, dass sie aus einer Core-Phase bestand, die sechs Monate andauerte, wie es für Phase-II-Studien in der MS üblich ist, und der primäre Endpunkt war „MRT basiert“. Dies ist völlig normal für eine Phase-II-Studie in der Multiplen Sklerose. Wir hatten diesen Patienten nach den sechs Monaten optional angeboten, in eine Extensionsphase zu gehen, die, wie gesagt, bis heute läuft. In dieser Extensionsphase wurden die Patienten auf Fingolimod Open Label eingestellt. Damals war es in der Phase II noch so, dass 5 mg/m<sup>2</sup> und 1,25 mg/m<sup>2</sup>, also weitaus höhere Dosen als die jetzt zugelassene Dosis, initial untersucht wurden. Die Patienten wurden im Laufe der Zeit zwischen Monat 24 und 60, als sich zeigte, dass die wahrscheinlich zugelassene Dosis 0,5 mg/m<sup>2</sup> betragen wird, auf diese Dosis umgestellt, die jetzt zulassungsrelevant ist. Diese Patienten wurden also kontinuierlich – spätestens nach sechs Monaten bzw. die Gruppe, die Verum bekommen hat, schon während der ersten sechs Monate – auf Fingolimod umgestellt. Diese Gruppe bietet uns valide Sicherheitsdaten, auf die wir jetzt zurückgreifen können.

**Herr Dr. Kaiser:**  
Ich denke, Ihre letzte Anmerkung war ganz richtig, nämlich dass Sie das für Sicherheitsdaten machen. Sie hatten das nur eben in Zusammenhang mit Therapieeffekten gebracht. Ich glaube, da muss man sehr vorsichtig sein. Sie haben an der Stelle eben nicht das randomisierte Design, sondern eine Open-Label-Behandlung und im Grunde genommen einen Vorher-nachher-Vergleich für die Patienten. Ich will nicht, dass man hier den falschen Eindruck erweckt, es gäbe Langzeitdaten zu Nutzenparametern.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**  
Dazu möchte ich kurz noch etwas sagen. Sie haben völlig recht. Das ist eine Extension Study. Aber, ich meine, über fünf Jahre – so lange läuft sie bisher – ist ein placebokontrollierter Vergleich nicht möglich. Das ist das eine. Das andere ist: Sie sehen die Schubfreiheit bzw. Schubratenreduktion. – Jetzt musst du mir helfen, wie viel Prozent der Patienten sind schubfrei?

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**  
Schubfrei sind seither mehr als 60 Prozent der Patienten.

**Herr Dr. Kaiser:**  
Man müsste natürlich wissen, wie das mit der Vergleichstherapie ist, wie viele da schubfrei sind. Das ist genau die Frage. Es geht nicht um die Frage, wie viele Patienten unter Fingolimod schubfrei sind, sondern um die Frage, ob Patienten unter Fingolimod häufiger schubfrei sind als unter der Vergleichstherapie. Das ist die Zusatznutzenfrage.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**  
Da haben Sie völlig recht. Deswegen haben wir ja die Head-to-head-Studie TRANSFORMS mit 1.300 Patienten durchgeführt.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**  
Um das ganz kurz noch zu ergänzen: Vorhin wurde die Frage nach der Langzeitsicherheit gestellt, ich denke, diese Studie kann wesentliche Hinweise auch auf seltene Ereignisse geben, weil genug Patienten über eine lange Zeit beobachtet wurden; auch seltene Ereignisse hätten statistisch gesehen auftreten müssen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**  
Herr Kaiser darf immer noch fragen. Nächste Frage.

**Herr Dr. Kaiser:**  
Das ist ganz reizend. Ich stelle jetzt meine letzte Frage. Vielleicht ist es auch nur eine Anmerkung. Herr Lang, Sie hatten eben auf die Frage, warum man in den Studien nichts zur Lebensqualität sieht, ausschließlich auf das Double-Dummy-Design und darauf, dass man das dort eigentlich nicht sehen könne, abgehoben. Die Frage bezog sich, wenn ich sie richtig verstanden habe, eigentlich auf Folgendes: Wenn man etwas bezüglich der Nutzenparameter sieht, warum sieht man dann nichts bei der Lebensqualität? Im Grunde genommen könnte man Ihre Antwort übersetzen in: Ja gut, der Nutzen hat eigentlich mit der Lebensqualität nichts zu tun, Verhinderung von Behinderungsprogression hat mit der Lebensqualität nichts zu tun. Das kann ich mir eigentlich nicht vorstellen. Lebensqualität ist ein multidimensionales Konzept. Insofern bleibt diese Frage nach wie vor offen. Wenn man also davon spricht,

dass es einen Nutzen gibt, beispielsweise eine geringere Behinderungsprogression oder einen niedrigeren EDSS-Wert, warum schlägt sich das nicht in der Lebensqualität nieder?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Lang.

**Herr Dr. Lang (NeuroTransConcept):**

Ja, Sie haben völlig recht, es schlägt sich mit Sicherheit in der Lebensqualität nieder, wenn junge Menschen weniger behindert sind, weniger oft im Krankenhaus sind, weniger AU-Zeiten haben. Viele Schübe bedeutet auf lange Sicht stärkere Behinderung – das wissen wir heutzutage –, und es wird sich in der Lebensqualität niederschlagen. Unmittelbar vor meinem Einwand vorhin hatten wir über das Double-Dummy-Design diskutiert, und mir schien es dann wichtig, das so einzuwerfen.

**Herr Dr. Kaiser:**

Frau Teupen kann die nächste Frage dazu stellen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Teupen.

**Frau Teupen:**

Ich hätte gerne Antworten auf die Fragen, und zwar auf die von mir vorhin gestellte und auch auf die von Herrn Kaiser, warum Sie in der Studie keinen Unterschied bei der Lebensqualität sehen, denn der Aspekt „Spritzen vs. Tablette“ kann eventuell in späteren Schüben Lebensqualität abbilden oder auch nicht. Man muss das, glaube ich, davon trennen. Wie würden Sie das einschätzen? Sie haben ja noch ein zweites Instrument, PRIMUS QoL, aber dazu, glaube ich, keine Daten angegeben.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

Lebensqualität – das wurde vorher schon richtig angemerkt – ist ein multidimensionaler Effekt, den man schwerlich abbilden kann. Wenn Sie Patienten fragen, was Lebensqualität für sie ist, dann würden Sie wahrscheinlich von zehn Patienten zehn unterschiedliche Antworten bekommen. Letztlich muss man sich gewisser Skalen und Instrumente bedienen, um das abbilden zu können. Wir haben das im Rahmen der Studie mit dem EQ-5D getan und, wie Sie richtig sagen, den PRIMUS als MS-spezifisches Instrument mitlaufen lassen. Es ist letztendlich so, dass Sie den Effekt aufgrund der Schubrate und der nachfolgenden verringerten Behinderungsprogression sehen. Im Rahmen einer Studie, die über ein Jahr gelaufen ist, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie in der Subgruppe statistisch signifikante Effekte zeigen können.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Um das vielleicht noch zu ergänzen, auch in Anknüpfung an Herrn Dr. Lang: Das Entscheidende für den Patienten ist letztendlich die Behinderungsprogression. Er hat ja erwähnt, dass es durch Schübe langfristig zu einer Behinderungsprogression kommt. Die Lebensqualität wird ganz besonders durch die Behinderungsprogression des Patienten beeinflusst, zum Beispiel dadurch, ob der Patient noch selbstständig laufen kann oder auf einen Rollstuhl angewiesen ist. Das ist, Gott sei Dank, eine sehr langfristige Entwicklung, die wir versuchen, hinauszuzögern. Entsprechend müssten Sie sehr langfristig messen, um einen Effekt aufgrund der Verzögerung der Behinderungsprogression auf die Lebensqualität zu sehen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Herr Kaiser, die nächste Frage.

**Herr Dr. Kaiser:**

Nur eine konkrete Nachfrage dazu. – Sie haben eben gesagt, man könne in einer solchen Subgruppe nichts sehen. Sie sehen aber auch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtstudie. Insofern hat das nichts mit der Subgruppe zu tun. Sie sehen keinen Effekt auf die Lebensqualität, obwohl Sie einen Effekt bezüglich der EDSS beschreiben.

In dem Zusammenhang noch einmal die Frage: Sie haben eben die PRIMUS-Skala erwähnt; die haben Sie in Ihrem Dossier nicht dargestellt. Die Rationale hat sich auch da für uns nicht erschlossen. Wir haben sie ja dann für die Subgruppe dargestellt. Wie ist denn da der Effekt in der Gesamtstudie?

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

PRIMUS und EQ-5D sind Skalen, die unterschiedlich zu werten sind und die auch unterschiedlich auf MS übertragbar sind. Wir haben in der TRANSFORMS-Studie keinen signifikanten Effekt beim PRIMUS nachweisen können.

**Herr Dr. Kaiser:**

Noch einmal die Nachfrage: Sie sagen: „unterschiedlich auf MS übertragbar“. Das kann ich gut verstehen. Dann frage ich mich nur, warum Sie eigentlich das Instrument nehmen, das primär für gesundheitsökonomische Analysen herangezogen wird, EQ-5D, und nicht das krankheitsspezifische Instrument zur Messung der Lebensqualität. Können Sie mir die Rationale im Dossier erklären?

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Die Frage zielt darauf ab, warum wir den EQ-5D hier dargestellt haben?

**Herr Dr. Kaiser:**

Nein, die Frage zielt darauf ab, warum Sie den EQ-5D dargestellt und den PRIMUS nicht dargestellt haben.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Wir haben den EQ-5D deswegen dargestellt, weil es ein langjähriger international etablierter Fragebogen ist. Das ist auch der Grund, warum er in dieser Studie enthalten ist. Den anderen Fragebogen, der relativ neu ist, halten wir für noch nicht etabliert und damit für noch nicht besonders valide für die Auswertung.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Um das vielleicht noch einzuwerfen: Diesen PRIMUS haben wir selbst aufgesetzt. Das ist ein Messkriterium, um etwas im Bereich MS darzustellen, aber das ist kein langjähriges valides Messinstrument. Deswegen fokussieren wir uns auf das, was am meisten Evidenz hat.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank – Jetzt gehe ich weiter Frau Müller.

**Frau Müller:**

Ich habe noch eine kurze Nachfrage, die ich eigentlich schon vorhin stellen wollte, und zwar zu den nationalen und internationalen Safety-Studien, die Sie eben kurz skizziert haben und die so, wie es aussieht, auch eine gute Follow-up-Dauer haben. In den Zulassungsstudien waren ja Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ausgeschlossen. Das schlägt sich auch in der Zulassung entsprechend nieder. Wie ist das für diese Studien geplant?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

In beiden, sowohl in die PASSAGE- als auch in die PANGAEA-Studie, kann jeder Patient eingeschlossen werden, der auf Fingolimod eingestellt ist, völlig unabhängig davon, welche kardialen Vorschädigungen bestehen. Da gibt es keine Ausschlusskriterien. Wir wollen das ganz bewusst offen machen für alle Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Herr Wiegert.

**Herr Wiegert:**

Ich habe auch mehrere Fragen, wenn auch nicht ganz so viele wie Herr Kaiser. Sie haben eingangs gesagt, dass es sich bei Fingolimod wie bei Ty-sabri um eine Zweitlinientherapie handelt. Wir haben jetzt mehrfach den Begriff der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gehört. Sie haben es als Erstlinientherapie geplant. Was ist denn die Begründung dafür, dass Sie zu einer Zweitlinientherapie umgestuft wurden? Können Sie das kurz darstellen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Dazu, warum Zweitlinientherapie, bitte Herr Tracik.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Um ganz ehrlich zu sein, das hat uns auch erstaunt, weil wir diese Studien genau für die Erstlinientherapie geplant und auch so mit den Behörden besprochen haben. Letztendlich – das hat auch Herr Kress schon kurz ausgeführt – hat sicher im Hintergrund mitgeschwungen, dass es unter Natalizumab nach der direkten Einführung als Erstlinientherapie zu Problemen kam. Zum anderen haben wir in den Studien zwei Todesfälle mit schweren Infektionen gehabt, wobei die eine Patientin aus Italien zusätzlich mit Kortikosteroiden behandelt wurde und der andere Patient aus Südkorea eine sicher nicht optimal behandelte Herpesenzephalitis hatte. Und: Das alles geschah unter 1,25 mg und nicht unter 0,5 mg.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):**

Vielleicht an dieser Stelle noch ein wichtiger Punkt: Die FDA hat sich ja für eine Erstlinientherapie-Zulassung entschieden. Die Zweitlinientherapie-Zulassung ist eine europäische Entscheidung gewesen.

**Herr Wiegert:**

Das ist dann auch der Grund, die europäische Diskussion darzustellen, weil wir ja hier in Deutschland und Europa sind. Das, was Sie dazu gesagt haben, war jetzt umfassend?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Ja. Vielleicht noch einen Zusatz: Auch in der Schweiz und in Russland ist es wie in den USA Erstlinientherapie, ebenso in Kanada, das sich klassischerweise, was die Zulassung angeht, eher der EMA-Sicht zugehörig fühlt, Erstlinientherapie. Also, das ist ganz unterschiedlich.

**Herr Wiegert:**

Ich nehme an der Stelle mit, dass Sie unterschiedliche Ansichten zur EMA haben.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Nein.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):**

Wir stellen an dieser Stelle nur dar – und das war ja Ihre Frage –, wie der Zulassungsstatus in verschiedenen Ländern ist. Ihre Frage war, wie es dazu kam, dass der Zulassungsstatus bei uns so ist, wie er ist. Ich denke, an dieser Stelle ist wichtig, zu wissen, dass diese Entscheidung nicht bei allen Kommissionen in die gleiche Richtung ging.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Jetzt steht eigentlich Frau Malack auf meiner Rednerliste. Aber wie ich sehe, haben Sie noch mehr Fragen. Bitte, Herr Wiegert.

**Herr Wiegert:**

Nur eine kurze Frage. Wie definieren Sie „schwerwiegende Symptome“?

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Sie zielen wahrscheinlich auf die Klassifikation des Zusatznutzens am Ende ab. Schwerwiegend ist für uns ein Symptom, das die Lebensqualität des Patienten extrem beeinträchtigt. In diesem Fall ist das ein Schub. Wir haben eben gehört, was mit einem Schub verbunden ist, insbesondere wenn er hospitalisierungspflichtig ist: Die Betroffenen können ihre Arbeit nicht wahrnehmen; sie müssen unter Umständen ins Krankenhaus; sie müssen mit Medikamenten behandelt werden. Das ist aus meiner Sicht ein absolut schwerwiegendes Symptom, weil es den Patienten in seinem Alltag direkt beeinflusst.

**Herr Wiegert:**

Ich habe jetzt mitgenommen. Wenn ein Schub mit Hospitalisierung einhergeht, ist das ein schwerwiegendes Symptom. Haben Sie weitere Definitionen für „schwerwiegendes Symptom“?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Ich glaube, das kann man nicht so einengen, dass ein Schub nur dann schwerwiegend ist, wenn er zur Hospitalisation führt. Das können aber wohl am besten diejenigen beantworten, die direkt diese Patienten behandeln.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Gold.

**Herr Prof. Gold (Klinikum Bochum):**

Ich melde mich noch einmal ganz vorsichtig aus den hinteren Reihen, Herr Vorsitzender. Schwerwiegende Symptome bei der MS sind definitionsgemäß – früher, bevor wir das Kernspin hatten, waren es auch prognostische Kriterien – schwere motorische Ausfälle, Halbseitenlähmungen, Koordinationsstörungen, Erlöschen der Augensehkraft, also Visusstörungen, zerebellare Störungen und Koordinationsstörungen. Das sind schwerwiegende Symptome. Als geringfügige Symptome sehen wir im Allgemeinen rein sensible Störungen an, die ohne wesentliche Funktionseinschränkung sind. Das ist in der MS-Community seit 30 Jahren so bewährt und kann, glaube ich, auch von keiner Firma irgendwie umdefiniert werden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Herr Wiegert, haben Sie noch eine Frage?

**Herr Wiegert:**

Schließen sich die anderen der Äußerung von Professor Gold an?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das nehme ich doch an.

**Herr Prof. Ziemssen (Universitätsklinikum Dresden):**

Ja, absolut. Aber es ist eben trotzdem eine relative Entscheidung. Ich will hier als Beispiel einen Patienten erwähnen, der Hornist im Orchester ist und schon bei einer Sensibilitätsstörung in seiner Berufsausübung bedroht ist. Das ist wirklich relativ zu sehen. Wenn Patienten bestimmte Berufe haben und sie in einer bestimmten Funktion eingeschränkt sind, kann selbst eine leichtgradige Symptomatik schwerwiegend für den Patienten sein.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frage beantwortet. – Jetzt Frau Malack.

**Frau Malack:**

Ich habe auch zwei Fragen, zunächst die erste: Sie hatten erwähnt, dass Ihnen Wirksamkeit und Sicherheit sehr am Herzen liegen und dass Sie mit der EMA die Studien abgesprochen haben. Was mir nicht ganz klar ist, ist: Wenn Sie doch wissen, dass für ein signifikantes Ergebnis eine einjährige Studie in dem Zusammenhang wahrscheinlich keine Ergebnisse bringt, warum haben Sie sie dann einjährig durchgeführt, obwohl die EMA Ihnen ja zwei Jahre empfohlen hat?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Vielen Dank für die Frage. – Wir haben die FREEDOMS-Studie durchgeführt, und diese Studie ist zwei Jahre gelaufen. Wir sind also der Empfehlung der EMA gefolgt. Der primäre Endpunkt in der TRANSFORMS-Studie war ja die Schubrate, die auch schon nach einem Jahr zu zeigen ist.

**Frau Malack:**

Ja, aber Sie haben aber häufig die TRANSFORMS-Studie erwähnt, um auch im Vergleich zu Interferon die Wirksamkeit zu beweisen. Dabei wurde diese nicht einmal als Non-Inferiority-Studie designt. Dementsprechend ist ein Jahr recht kurz. Wenn ich mich richtig erinnere, hatte ja die EMA gesagt: wenn möglich, nicht Placebo und zwei Jahre.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Da müsste ich jetzt in die damals gültigen Guidelines hereinschauen. Aber wenn ich mich recht entsinne, waren dort eine Head-to-Head-Studie und eine Zwei-Jahres-Studie geplant. Beiden Anforderungen sind wir nachgekommen. Sonst hätten wir ja auch nicht die Zulassung bekommen.

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

Hierzu möchte ich anmerken, dass diese Studie natürlich in einem Zeitraum geplant wurde, der weit vor dem eigentlichen Studienstart lag, nämlich etwa 2005: 2006 ist die TRANSFORMS-Studie und ein Jahr vorher die FREEDOMS-Studie gestartet. Zu diesem Zeitpunkt war es noch absolut unüblich, Head-to-Head-Studien zu machen. Das heißt, wir waren die Ersten, die überhaupt eine Head-to-Head-Studie geplant haben. Den entsprechenden Daten kommt bis heute eigentlich ein Alleinstellungsmerkmal zu.

**Frau Malack:**

Okay. – Zweite Frage: Wir unterhalten uns ja auch über die Sicherheit. Die höhere Dosierung ist, wenn ich es richtig interpretiere, aufgrund des Sicherheitsprofils nicht zugelassen worden. Haben Sie denn Daten zu geringeren Dosierungen als 0,5 mg, dass wir auch sichergehen können, dass 0,5 mg die geringste wirksame Dosierung darstellt?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Wir haben natürlich Studien an gesunden Probanden mit niedrigeren Dosen durchgeführt. Aber hier im europäischen Raum haben wir jetzt keine Studien mit < 0,5 mg.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Sind beide Fragen beantwortet?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Vielleicht darf ich noch eine Anmerkung dazu machen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ja, bitte.

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Es ist vielleicht auch wichtig, zu wissen, dass Fingolimod in der Transplantation entwickelt wurde und dort mit exorbitant hohen Dosen gearbeitet wurde. Wir haben uns also, wenn man so will, von relativ hohen Dosen nach unten durchgetestet.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Frau Haas.

**Frau Dr. Haas:**

Welche Gründe haben Sie veranlasst, in der Phase-II-Extensionsstudie von 5 mg auf 1,125 mg zurückzugehen?

**Frau Dr. Ortler (Novartis Pharma):**

Das fiel in die Studienplanungszeit der Phase-III-Studien. In diesen Phase-III-Studien ist die Dosis 0,5 vs. 1,25 mg getestet worden. Man hat schon in den frühen Auswertungen der Phase II gesehen, dass man, was die Wirksamkeit anbelangt, keinen zusätz-

lichen Gewinn hat, wenn die Dosis von 5 mg auf 1,25 mg reduziert wird.

**Frau Dr. Haas:**

Hatten Sie auch Toxizitätserfahrungen?

**Herr Dr. Tracik (Novartis Pharma):**

Die hatten wir in der Tat, vor allem aus den Transplantationsstudien.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Gibt es weitere Fragen zu diesen ersten drei Punkten? – Gibt es Stellungnahmen Ihrerseits zu den ersten drei Punkten, die die allgemeinen Aspekte, die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens umfassen? – Ich glaube, dazu haben wir jetzt alles gehört. Sie haben auch keine weiteren Fragen dazu? – Gut. Dann gehe ich zu Punkt 4 über:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen  
– Verteilung der Zielpopulation auf die  
Patientengruppen der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie

Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Hierzu möchten wir keine größeren Ausführungen machen, da hierzu, auch nach Lektüre des Bewertungsberichts des IQWiG, keine grundsätzlich unterschiedlichen Auffassungen vorliegen. Vielmehr wurde vom IQWiG korrekterweise dargestellt, dass hier sicherlich eine gewisse Unsicherheit besteht. Vom IQWiG wurde auch konstatiert, dass die von uns dargelegten Zahlen – wir haben uns ja auf Punktwerte festgelegt – innerhalb des Bereichs liegen, den auch das IQWiG sieht. Von daher keine weiteren Anmerkungen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Kaiser, sehen Sie das auch so?

**Herr Dr. Kaiser:**

Ja.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Malack.

**Frau Malack:**

Nur eine kurze Frage, damit es für mich eindeutig wird: Welche Patienten genau bezeichnen Sie als Zielpopulationen?

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Wir haben im Rahmen der Prävalenz zwischen den drei Populationen des Labels unterschieden und dafür auch entsprechende Daten geliefert, denen sich das IQWiG mit der entsprechenden Unsicherheit angeschlossen hat.

**Frau Malack:**

Also, das bezieht sich wirklich nur auf die mit RRMS mit den entsprechenden Schüben?

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Genau. Wir haben versucht, uns den verfügbaren Daten zu nähern. Daraus resultierte dann am Ende auch die Unsicherheit. Es gibt zwar eine relativ gute Datenlage zu der Anzahl der Patienten mit Multipler Sklerose, aber umso weiter Sie nach unten gehen, desto schwieriger wird es natürlich. Sie müssen dann unterschiedliche Literaturstellen zusammenbringen – das haben wir gemacht –, was sicherlich die Unsicherheit erhöht. Aber wir haben versucht, uns dieser Population entsprechend des Labels – wir haben ja Non-Responder und Rapidly Progressings – schrittweise zu nähern, und daraus haben wir dann diese Zahlen abgeleitet.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Es gibt keine weiteren Fragen. Dann kommen wir zu Punkt 5:

- Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen
- Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):**

Hier gilt Ähnliches wie bei dem gerade erörterten Punkt: von unserer Seite keine weiteren Anmerkungen. Auch hier gibt es im Wesentlichen eine Übereinstimmung. Das IQWiG schreibt: „Im Großen und Ganzen ... angemessen“ in der Kostendarstellung. Von daher aktuell auch keine Kommentare von uns.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Gibt es Fragen unsererseits? – Das ist nicht der Fall. Wollen Sie noch weitere Ausführungen machen, oder können wir die Anhörung abschließen? – Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):**

Ich würde gerne abschließend noch einmal sagen, dass wir davon ausgehen bzw. dass wir denken, dass der starke Effekt aus den Zulassungsstudien bei der Bewertung Berücksichtigung finden muss. Wir denken auch, dass in allen drei Subpopulationen ein erheblicher Zusatznutzen durch die Daten, die wir eingereicht haben, nachgewiesen ist. Außerdem sollte auch die Tatsache, dass zum ersten Mal eine orale Therapie zur Verfügung steht, Berücksichtigung finden. Deshalb denken wir, dass der quasi nachgewiesene Zusatznutzen auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestätigt werden sollte.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Dann schließe ich die Anhörung und bedanke mich für Ihr Kommen. Alles Gute! Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung: 12.13 Uhr)

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur  
Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach §35a SGB V  
Vorgang: D-004 (Fingolimod)**

Datum: 07.06.2011

Indikation für die Recherche: Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting.

Berücksichtigte Wirkstoffe: Interferon beta 1a, Interferon beta 1b, Glatirameracetat, Mitoxantron, Glucocorticoide, Natalizumab, Azathioprin.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.05.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 60 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Durch die Handsuche wurde 3 weiteres Dokument eingeschlossen (Casetta 2007, G-BA 2001, G-BA 2009) Die Evidenzübersicht enthält ergänzend drei Primärstudien von besonderer Bedeutung, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Ergänzend wurde 1 Dokument des NICE zu möglichen Komparatoren von Fingolimod identifiziert und eingeschlossen (NICE 2010).

<b>G-BA</b>	
<p><b>G-BA</b> Therapiehinweis <u>Azathioprin</u> <b>2001</b></p>	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression (p&lt;0,06 bzw. p&lt;0,09). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr: p&lt;0.01, nach 2 Jahren: p&lt;0,001, nach 3 Jahren: p&lt;0,01).</li> <li>• Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.</li> </ul> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt.</li> <li>• Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.</li> </ul>
<p><b>G-BA</b> Therapiehinweis</p>	<p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden</li> </ul>

## Natalizumab

2009

- Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschluss-kriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
  - Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS  $\geq 1,0$  oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
  - Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
  - Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
  - Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
  - Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.
  - In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs-progression betrug 64 %.
  - Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
  - Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
  - Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
  - Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem

	<p>Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.</p> <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.</li> </ul>
--	---

<b>Cochrane Reviews</b>	
<p><b>Casetta</b></p> <p><u>Azathioprine</u> for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2007</b>, Issue 4.</p>	<p>Eingeschlossen: 5 RCTs (1 RCT bei RRMS, 1 RCT bei progressiven MS, 3 RCTs bei RRMS und progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (1 RCT), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten (OR 0,44, KI 95%: 0,18-1,10, p=0,08, I<sup>2</sup>=0% aus 2 RCTs (1 bei RRMS und 1 mit 47,5% RRMS)).</li> <li>- <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 3 Jahren</u> mit OR 0,40 (KI 95%: 0,18-0,89, p=0,025, I<sup>2</sup>=22%) aus 2 RCTs (1 progressive MS und 1 mit 47,5% RRMS).</li> </ul> </li> <li>• EDSS-Veränderung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs), nach 18 Monaten (1 RCT), nach 24 Monaten mit -0,22 Punkten (95% KI: -0,44 bis 0,00, p=0,051, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 RRMS, 1 mit 47,5% RRMS), nach 3 Jahren mit -0,25 Punkten (95% KI: -0,52 bis 0,02, p=0,072, aus 3 RCTs, I<sup>2</sup>=35%).</li> </ul> </li> <li>• mind. 1 Schub: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo nach 12 Monaten</u> mit OR 0,63 (KI 95%: 0,44-0,90, p=0,011, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS), <u>nach 24 Monaten</u> mit OR 0,47 (KI 95%: 0,32-0,69, P=0,00009, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS) sowie <u>nach 3 Jahren</u> mit OR 0,49 (KI 95%: 0,31-0,75, P=0,0012, I<sup>2</sup>=0%) aus 3 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS).</li> <li>- kein stat. sign. Unterschied nach 18 Monaten (1 RCT).</li> </ul> </li> <li>• Mittlere Anzahl der Schübe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein stat. sign. Unterschied zu Placebo nach 12 Monaten (4 RCTs) bzw. 3 Jahren (3 RCTs).</li> <li>- <u>stat. sign. Vorteil nach 24 Monaten</u> mit -0,26 Schüben (95% KI: -0,43 bis -0,10, p=0,0017, I<sup>2</sup>=0%) aus 4 RCTs (1 mit 67% RRMS, 1 progressive MS, 1 mit 47,5% RRMS, 1 mit RRMS).</li> </ul> </li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Azathioprin ist eine angemessene Therapie für Patienten mit häufigen Schüben und Steroidbedarf. In Abwägung der Vorteile und Schäden ist Azathioprin eine Alternative zu Interferon beta (kein direkter Vergleich vorhanden).</li> </ul>
<p><b>Rice</b></p>	<p>Eingeschlossen: 8 RCTs zu RRMS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mind. 1 Exazerbation: <u>stat. signifikante</u></li> </ul>

<p><u>Interferon</u> in relapsing-remitting multiple sclerosis.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2001</b>, Issue 4. (zuletzt überprüft auf Aktualität <b>2007</b>)</p> <p><i>weitgehend identisch mit:</i></p> <p><b>Filippini</b></p> <p><u>Interferons</u> in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review.</p> <p>Lancet <b>2003</b>; 361: 545–52</p>	<p><u>Reduktion</u> (RR 0,80, 95% KI: 0,73-0,88, <math>p &lt; 0,001</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>stat. signifikante Reduktion</u> (RR 0,69, 95% KI 0,55-0,87, <math>p = 0,002</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, 3 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</li> <li>• EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil</u> (-0,25 Punkte, 95% KI: -0,46 bis -0,05, <math>p = 0,015</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, 2 RCTs) vs. Placebo nach 2 Jahren.</li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Mäßige Wirksamkeit von Interferon bei RRMS hinsichtlich der Exazerbationen und Krankheitsprogression nach 1 bzw. 2 Jahren der Behandlung.</li> </ul> <p>Keine Ergebnisse übernommen, da inhaltlich weitgehend identisch zu Rice 2001.</p>
<p><b>La Mantia</b></p> <p><u>Glatiramer acetate</u> for multiple sclerosis.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2010</b>, Issue 5.</p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (4 bei RRMS, 2 bei progressiven MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: <u>kein stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (RR 0,81, 95% KI 0,50-1,29, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (RR 0,75, 95% KI 0,51-1,12, <math>I^2 = 53\%</math>, 2 RCTs zu RRMS).</li> <li>• EDSS-Skala: <u>stat. sign. Vorteil vs. Placebo</u> nach 35 Monaten (-0,45 Punkte, 95% KI: -0,77 bis -0,13, <math>p = 0,0062</math>, 1 RCT zu RRMS) und nach 2 Jahren (-0,33 Punkte, 95% KI: -0,58 bis -0,08, <math>p = 0,009</math>, <math>I^2 = 63\%</math>, 2 RCTs zu RRMS).</li> <li>• Anteil schubfreier Patienten: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (RR 1,28, KI 95% 1,02-1,62, <math>p = 0,033</math>, <math>I^2 = 81\%</math>, 2 RCTs zu RRMS), <u>keine stat. Signifikanz nach 2 Jahren</u> (RR 1,39, 95% KI: 0,99-1,94, <math>p = 0,058</math>, <math>I^2 = 35\%</math>, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (RR 1,33, 95% KI: 0,86-2,06, <math>p = 0,19</math>, 1 RCT zu RRMS).</li> <li>• Mittlere Anzahl von Schüben: <u>stat. sign. Vorteil nach 1 Jahr</u> (-0,35, 95% KI: -0,53 bis -0,16, <math>p = 0,00024</math>, <math>I^2 = 91</math>, 2 RCTs zu RRMS), <u>nach 2 Jahren</u> (-0,51, 95% KI: -0,81 bis -0,22, <math>p = 0,00058</math>, <math>I^2 = 89\%</math>, 2 RCTs zu RRMS) <u>und nach 35 Monaten</u> (-0,64, 95% KI: -1,04 bis -0,24, <math>p = 0,0017</math>, 1 RCT zu RRMS).</li> <li>• Schlussfolgerung der Autoren: Glatirameracetat zeigte eine partielle Wirksamkeit in der RRMS hinsichtlich der Schub-bedingten klinischen Outcomes, jedoch ohne sign. Effekte hinsichtlich der Krankheitsprogression.</li> </ul>
<p><b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b></p>	
<p><b>Goodin</b></p> <p>Assessment: The use of <u>natalizumab</u></p>	<p>Eingeschlossen: 6 RCTs (5 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab ist stat. sign. wirksam hinsichtlich der Parameter der Krankheitsaktivität (MRT-Messung und klinische Krankheitsaktivität).</li> </ul>

<p>(Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology</p> <p>Neurology 2008;71:766–773</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine direkten Vergleiche zu anderen Wirkstoffen möglich.</li> </ul>
<p><b>Nikfar</b></p> <p>A meta-analysis on the efficacy and tolerability of <u>natalizumab</u> in relapsing multiple sclerosis</p> <p>Arch Med Sci 2010, 6, 2: 236-244</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (1 zu RRMS, 3 zu RRMS und SPMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. sign. Differenz zwischen Natalizumab (alle Dosierungen) vs. Placebo im Anteil der Patienten mit mind. 1 Schub (RR 0,7, 95% KI: 0,42-1,17, p=0,17, sign. Heterogenität).</li> <li>Subgruppen-Analyse von 2 Studien (1 zu RRMS, 1 zu RRMS und SPMS) mit einer Dosierung von 3 bis 6 mg/kg oder 300 mg alle 4 Wochen zeigen sign. Effekte hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mind. 1 Schub oder mind. 1 neuer Läsion.</li> </ul>

Vergleichende RCTs mit aktiven Komparatoren	
Interferon beta vs. Glatiramer	
<p><b>Mikol</b></p> <p>Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial.</p> <p>Lancet Neurol 2008; 7: 903–14</p>	<p><u>Interferon beta-1a vs. Glatirameracetat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Schub (prim. Outcome).</li> </ul>
<p><b>O'Connor</b></p> <p>250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study</p> <p>Lancet Neurol 2009; 8: 889–97</p>	<p><u>Interferon beta-1b vs. Glatirameracetat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. sign. Unterschied hinsichtlich der prim. Outcomes: Schubrisiko, Zeit bis zum ersten Schub, Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate.</li> </ul>
Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1a	
<p><b>Panitch</b></p> <p>Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial.</p> <p>Neurology 2002;59:1496–1506</p>	<p><u>Interferon beta-1a 44 µg 3-mal/Woche (Rebif) vs. 30 µg 1-mal/Woche (Avonex)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. sign. Vorteil für Rebif beim Anteil der schubfreien Patienten nach 24 und 48 Wochen (OR 1,9; 95% KI: 1,3-2,6, p=0,0005 bzw. OR 1,5; 95% KI: 1,1-2,1, p=0,009).</li> </ul>

<b>Leitlinien</b>	
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</b></p> <p>Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, <b>S1-Leitlinie.</b></p> <p><b>2008</b></p>	<p>Für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS beim schubförmigen Verlauf sind in Deutschland aufgrund einer oder mehrerer erfolgreich verlaufender Klasse-I-Evidenz-Studien folgende Präparate zugelassen und können zur Reduktion der Schubfrequenz und -schwere eingesetzt werden (A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon-beta-1b, Interferon-beta-1a. Alle drei zugelassenen Präparate reduzieren signifikant die Schubfrequenz, die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität (↑↑). Für Avonex und Rebif konnte in den Zulassungsstudien beim schubförmigen Verlauf auch eine verminderte Krankheitsprogression unter der Behandlung gezeigt werden (↑).</li> <li>• Glatirameracetat. Anhand der vorliegenden Studien kann Copaxone daher ebenfalls als Basistherapie der ersten Wahl bei der schubförmigen MS angesehen werden (↑↑).</li> <li>• Natalizumab (Tysabri: 300 mg i. v. alle 4 Wochen, bei Schüben unter obigen Basistherapien oder auch bei unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität)</li> <li>• Azathioprin. Diese früher häufiger in der MS-Behandlung eingesetzte Substanz wird heute aufgrund der unbefriedigenden Studiensituation mit kleinen, z. T. sehr heterogenen Kollektiven und differierenden Ergebnissen lediglich als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS angesehen.</li> <li>• Mitoxantron (alle 3 Monate bei Versagen der Basistherapie).</li> </ul> <p>Gemäß der vorliegenden Studienevidenz wird der Einsatz dieser Präparate in der Basistherapie der MS wie folgt beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem rekombinanten Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat (A).</li> <li>• In Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten (z. B. begleitende Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder ablehnende Haltung gegenüber regelmäßigen i. m./s. c. Injektionen) kommen weitere Substanzen wie IVIG oder Azathioprin für die Basistherapie infrage (B).</li> <li>• Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität unter der begonnenen Basistherapie Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip (beispielsweise von IFN-b auf GA und umgekehrt) bzw. Therapieeskalation, wobei Natalizumab hierfür an erster Stelle steht (B).</li> </ul>
<p><b>NICE</b></p> <p><u>Natalizumab</u> for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis.</p> <p><b>2007</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab wird empfohlen als Behandlungsoption nur bei der rasch fortschreitenden schweren schubförmig remittierenden Multiplen Sklerosis.</li> </ul>
<p><b>NICE</b></p> <p><u>Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care.</u></p> <p><b>2003</b></p>	<p>Interventionen zur Behandlung der Krankheitsprogression</p> <p>Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen im Rahmen des Risk Sharing Scheme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferon</li> <li>• Glatirameracetat</li> </ul>

	<p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden mit Ausnahme von besonderen Bedingungen (vollständige Abklärung der Berücksichtigung von Risiken; formale Evaluation vorzugsweise in randomisierten oder anderen prospektiven Studien; Überwachung durch einen MS-Experten hinsichtlich der Nebenwirkungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprin</li> <li>• Mitoxantron</li> <li>• Intraven. Immunglobuline</li> <li>• Plasmapherese</li> <li>• Hochdosiertes Methylprednisolon</li> </ul> <p>Die folgenden Behandlungen sollten nicht eingesetzt werden (Evidenz zeigt keinen Nutzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamid</li> <li>• Anti-virale Mittel (z.B. Aciclovir, Tuberculin)</li> <li>• Cladribin</li> <li>• Langzeit-behandlung mit Corticosteroiden</li> <li>• Hyperbare Sauerstofftherapie</li> <li>• Linomid</li> <li>• Ganzkörperbestrahlung</li> <li>• Myelin-Basisches Protein</li> </ul>
<p><b>NICE</b> <u>Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis.</u> <b>2002</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-Interferon und Glatirameracetat sind nicht zur Behandlung empfohlen (siehe auch NICE 2003 bzw. Verweis auf das Risk Sharing Scheme).</li> </ul>

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p><b>NICE</b> Single Technology Appraisal. <u>Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Final scope.</u> <b>2010</b></p>	<p><i>Aufgeführte Komparatoren von Fingolimod</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferon beta</li> <li>• Glatirameracetat</li> <li>• Optimierte Standardbehandlung mit keiner krankheitsmodifizierenden Therapie.</li> </ul> <p>Zusätzlich, für Menschen mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab</li> </ul>

EDSS: Expanded Disability Status Scale; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis

*Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:*

Cochrane Library am 19.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Multiple Sclerosis</b> explode all trees	1547
#2	MeSH descriptor <b>Multiple Sclerosis</b> explode all trees with	1005

	qualifiers: <b>DT,TH</b>	
#3	MeSH descriptor <b>Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting</b> explode all trees	294

### Suchschritt 3

Cochrane Reviews [5] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [261] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [18]

5 Cochrane Reviews, 4 Other Reviews, 3 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 19.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search " <b>multiple sclerosis, relapsing remitting</b> "[MeSH <b>Terms</b> ]	2376
#2	Search #1 Limits: <b>Meta-Analysis</b>	17
#3	Search #1 Limits: <b>Systematic Reviews</b>	55
#4	Search #1 Limits: <b>Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011</b>	34
#5	Search #6 OR #9	40

28 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 19.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search " <b>multiple sclerosis, relapsing remitting</b> "[MeSH <b>Terms</b> ]	2376
#2	Search " <b>multiple sclerosis, relapsing remitting</b> "[MeSH <b>Terms</b> ] Limits: <b>Practice Guideline</b>	5
#3	Search " <b>guideline</b> "[Publication Type]	20748
#4	Search #1 AND #3	5
	Search #2 OR #4	5

#2 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie mit der freien Internetsuche per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Multiple Sklerose, multiple sclerosis, Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **60** Quellen.

---

### Literatur:

**Casetta I, Iuliano G, Filippini G.** Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD003982.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.

**Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GP.** Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. Lancet 2003; 361 (9357): 545-52.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien. Azathioprin zur Behandlung der Multiplen Sklerose. In: Arzneimittelrichtlinien/Anlage 4 (Thiazolidindione, Azathioprin zur Behandlung der MS). Beschlussdatum: 03.05.2001. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001\\_05\\_03\\_AMR4-Thiazolidindione.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-407/2001_05_03_AMR4-Thiazolidindione.pdf) , Zugriff am 29.03.2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008. Datum des Inkrafttretens: 10.04.2009. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf) , Zugriff am 29.03.2012.

**Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC.** Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 71 (10): 766-73.

**La Mantia L, Munari LM, Lovati R.** Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (5): CD004678.

**Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM.** Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol 2008; 7 (10): 903-14.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. London: NICE, 2007.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. London: NICE, 2003.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. London: NICE, 2002.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Single Technology Appraisal (Draft). London: NICE, 2010.

**Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M.** A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. Archives of Medical Science 2010; 6 (2): 236-44.

**O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G.** 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (10): 889-97.

**Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B.** Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59 (10): 1496-506.

**Rice GPA, Incorvaia B, Munari LM, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Parmelli E, Filippini G.** Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4): CD002002.