

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 18. Dezember 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13

## **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 aufgrund 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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**

Das Arzneimittel Gilenya® mit dem Wirkstoff Fingolimod wurde am 15. April 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Für den Wirkstoff Fingolimod wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs.1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fristgerecht das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht und die Nutzenbewertung zu Fingolimod am 29. März 2012 beschlossen.

Am 23. Mai 2014 hat Fingolimod die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zu diesem neuen Anwendungsgebiet fristgerecht am 19. Juni 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Dieses Dossier wurde somit gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die

Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet (Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008) dem G-BA übermittelt.

In der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Gilenya® ist die Beschränkung der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit „INF-β“ ersetzt durch „mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie“ für die schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose, Ausnahmen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. der Fachinformation. Die mit INF-β vorbehandelten Patientinnen und Patienten wurden im Beschluss des G-BA zu Fingolimod vom 29. März 2012 in den Anwendungsgebieten

a) vollständige Vorbehandlung mit INF-β ≥ 1 Jahr und

b) unvollständige Vorbehandlung mit INF-β < 1 Jahr bewertet. Der vorliegende ergänzende Beschluss bezieht sich auf diejenigen Patienten, die mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als INF-β vorbehandelt worden sind.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Mit Schreiben vom 11. November 2014 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichter Daten beauftragt. Das Addendum (A14-43) zur Nutzenbewertung des IQWiG (A14-21) wurde dem G-BA am 28. November 2014 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Fingolimod nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fingolimod (Gilenya®) gemäß Fachinformation:

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

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (zu Ausnahmen und Informationen über die Auswaschphasen siehe die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden 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.“

In der neuen Zulassung des Anwendungsgebietes für Gilenya<sup>®</sup> ist die Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten von vormals INF- $\beta$  auf alle krankheitsmodifizierenden Therapien für die schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose erweitert worden. Diese Erweiterung betrifft ausschließlich die nachfolgend genannten Patientenpopulationen a) und b). Dieser Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA bezieht sich nur auf diejenigen Patienten, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (hier: andere als INF- $\beta$ ) vorbehandelt worden sind.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Fortführung der mit Glatirameracetat oder Beta-Interferonen begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder Beta-Interferonen mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

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

Zu 1.

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

Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Teriflunomid.

Hiervon sind aufgrund ihres zugelassenen Anwendungsgebietes nicht für die Gesamtheit der vom Zulassungsgebiet für Fingolimod umfassten Patientenpopulation angezeigt:

- Azathioprin (nur wenn eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde)
- Mitoxantron (nur bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien der sekundär-progredienten oder progressiv-schubförmigen Multiplen Sklerose)

Zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3.

Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor. Aus diesen kann für keines der beiden Arzneimittel ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose abgeleitet werden.

Zu Dimethylfumarat und Teriflunomid liegt jeweils ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist bei beiden nicht belegt.

Zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Der Krankheitsverlauf bei der schubförmigen multiplen Sklerose ist in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt.

Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts als Reservepräparat zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundärprogredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einem Punkt in 18 Monaten. Somit entspricht das Anwendungsgebiet nicht der für diese Nutzenbewertung relevanten Patientengruppe.

Zu den Wirkstoffen Alemtuzumab, Dimethylfumarat, oder Teriflunomid ist die Evidenz auf die Zulassungsstudien begrenzt. Da diese Arzneimittel erst seit relativ kurzer Zeit in der Versorgung verfügbar sind, bestehen noch keine ausreichenden Erfahrungen im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken. Natalizumab ist trotz des z.T. gleich lautenden Zulassungstextes wie Fingolimod 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, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Der Einsatz einer im Vergleich zur Therapie mit  $\beta$ -Interferonen oder Glatirameracetat für den Patienten potentiell risikoreicheren Arzneimitteltherapie ist nur gerechtfertigt, wenn dem höheren Risiko ein höherer Nutzen gegenübersteht. Die aktuelle Evidenz zeigt nicht, dass für vorbehandelte Patienten mit hochaktiver Erkrankung die oben benannten neuen Arzneimitteltherapien regelhaft den  $\beta$ -Interferonen oder Glatirameracetat vorzuziehen sind.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen neben neueren Wirkstoffen die im klinischen Alltag bewährten  $\beta$ -Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Darreichungsformen (Rebif<sup>®</sup> s.c.; Avonex<sup>®</sup> i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz<sup>2</sup> zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird

---

<sup>2</sup> Panitch et al. The EVIDENCE Trial, Neurology 2002

dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:**

#### Zur Studie

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in seinem Dossier auf die direkt vergleichende TRANSFORMS-Studie. Das Studiendesign dieser Studie ist multizentrisch, randomisiert, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert (Double-Dummy). Diese Studie schloss insgesamt 1292 Patientinnen und Patienten ein, die eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose mit mindestens 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schüben in den vorangegangenen 2 Jahren hatten. Die durch diese neurologische Erkrankung zunehmende Behinderung der Patientinnen und Patienten, ausgedrückt mittels der Expanded Disability Status Scale (EDSS), lag zu Beginn der Studie (zu Baseline) zwischen 0 (neurologisch unauffällig) bis 5,5 (Behinderung schwer genug um normale tägliche Aktivität zu verhindern). Die Studie bestand aus drei Therapiearmen,

- Fingolimod 0,5 mg (Patientenzahl 431)
- Fingolimod 1,25 mg (Patientenzahl 426)
- INF- $\beta$  1a 30  $\mu$  i.m. (Patientenzahl 435)

Da für Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V nur in Deutschland zugelassene Dosierungen relevant sind, reduzierte sich das in Frage kommende Studienkollektiv für die Nutzenbewertung um 426 Patientinnen und Patienten, da diese mit der in Deutschland nicht zugelassenen 1,25 mg Dosierung von Fingolimod behandelt wurden.

#### Zur Abgrenzung der Patientenpopulation

Der pU bezog in seine Nutzenbewertung Patienten ein, die unter Vorbehandlung mit Glatirameracetat oder  $\beta$ -Interferonen noch einen hochaktiven Krankheitsverlauf zeigten. Diese Patienten hatten im vergangenen Jahr mindestens einen Krankheitsschub erlitten und stellen rund 46 v.H. der gesamten Studienpopulation (Basiswert: 866 Patienten) dar.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier anschließend auf Grund der Dauer der Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (KMT) zwischen diesen 402 Patienten (vorbehandelt, hochaktiver Krankheitsverlauf) folgende Patientenpopulationen unterschieden:

- vollständig Vorbehandelte, d.h.: Vorbehandlung  $\geq 1$  Jahr, Patientenpopulation a)
- unvollständig Vorbehandelte, d.h.: Vorbehandlung  $< 1$  Jahr, Patientenpopulation b)

und Auswertungen zu den jeweiligen Gesamtpopulationen vorgelegt.

### Zu Patientenpopulation a)

Für die Gesamtpopulation a) sind vollständig vorbehandelt worden

- im Fingolimodarm 160 Patienten mit Glatirameracetat oder  $\beta$ -INF
- im INF- $\beta$ Vergleichsarm 25 Patienten mit Glatirameracetat

Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer für diese Patientenpopulation a) Auswertungen zu Subpopulationen vorgelegt (z.B.: Alter, Geschlecht etc.) und u.a. auch zur Art der Vorbehandlung der Patienten. Für diese Analyse berücksichtigte er in beiden Studienarmen ausschließlich die vollständig mit Glatirameracetat vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Dieses Patientenkollektiv umfasst in der Summe 42 Patientinnen und Patienten:

- 17 Patientinnen und Patienten im Fingolimodarm und
- 25 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm INF- $\beta$

Diese Subpopulation bildet damit die Patientinnen und Patienten ab, die vom Anwendungsgebiet aus dem Beschluss zu Fingolimod vom 29. März 2012 nicht umfasst sind. Das bisherige Anwendungsgebiet umfasste ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vollständig mit  $\beta$ -Interferonen vorbehandelt waren. Die Auswertungen des pU zu dieser Subpopulation werden vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die Bewertung des neuen Anwendungsgebiets berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten dieser Subpopulation hatten durchschnittlich einen EDSS-Wert (zu Baseline) von 2,9 im Fingolimodarm und 2,3 im INF- $\beta$ -Arm. Die überwiegende Anzahl der Patientinnen und Patienten hatten keine Gd-anreichernden T1 Läsionen im Gehirn (erhoben mittels einer Magnetresonanztomographie des Schädels (kranialen MRT)). Die durchschnittliche Schubanzahl im letzten Jahr war in beiden Studienarmen vergleichbar (ca. 2 Schübe), ebenso der Anteil der Frauen (rund zwei Drittel) und das durchschnittliche Alter (37 Jahre).

### Zu Patientenpopulation b)

Für die Gesamtpopulation b) sind unvollständig vorbehandelt worden

- im Fingolimodarm 63 Patienten mit Glatirameracetat oder  $\beta$ -INF
- im INF- $\beta$  Vergleichsarm 56 Patienten mit  $\beta$ -INF

Für diese Patientenpopulation b) hat der pU auch Auswertungen zu Subpopulationen vorgelegt (z.B.: Alter, Geschlecht) und u.a. auch zur Art der Vorbehandlung der Patienten. Für diese Analyse berücksichtigte er in beiden Studienarmen ausschließlich die unvollständig mit INF- $\beta$  vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Dieses Patientenkollektiv umfasst in der Summe 110 Patientinnen und Patienten:

- 54 Patientinnen und Patienten im Fingolimodarm und
- 56 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm INF- $\beta$

und bildet damit die Patientinnen und Patienten ab, die auch vom bisherigen Anwendungsgebiet umfasst wurden. Das bisherige Anwendungsgebiet umfasste ausschließlich Patientinnen und Patienten, die unvollständig mit INF- $\beta$  vorbehandelt waren. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war hier die Weiterführung der begonnenen INF- $\beta$  Therapie und Grundlage für den Nutzenbewertungsbeschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Fingolimod im März 2012.

Beide Patientenkollektive (Gesamt- und Subpopulation) stellen nicht die für das neue Anwendungsgebiet ausschließlich relevante Patientenpopulation dar, da diese mit  $\beta$ -INF unzureichend vorbehandelten Patientinnen und Patienten schon Gegenstand des



Nutzenbewertungsbeschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Fingolimod im März 2012 waren. Die erneuten Auswertungen des pU zu der Patientenpopulation b) werden deshalb nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod wie folgt bewertet:

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

## **Begründung**

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **Mortalität**

In beiden Therapiearmen der TRANSFORMS-Studie sind keine Patientinnen und Patienten verstorben. Die Studie war aufgrund ihrer Größe und auch ihrer Dauer nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich der Mortalität aufzudecken. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diesen Endpunkt insgesamt nicht belegt.

#### **Morbidität**

Zu allen Endpunkten, die unter der Kategorie Morbidität aufgeführt sind, zeigten sich keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen der Patientenpopulation a). Es konnten aus der Nutzenbewertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Endpunkte

- Krankheitsschübe
- Behinderungsprogression

festgestellt werden. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Endpunkte nicht belegt.

#### **Die Endpunkte**

- Schweregrad der Behinderung, erhoben mit dem MSFC-z Score
- Fatigue, erhoben mit dem mFIS
- Aktivitäten des täglichen Lebens, erhoben mit PRIMUS Activities
- Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D-VAS

werden mittels Fragebögen ermittelt. Aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den beiden Studienarmen (tatsächlicher oder möglicher Nichtberücksichtigungsanteil größer 15 v.H.) sind diese Ergebnisse nicht valide interpretierbar und werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwendet. Zum Endpunkt Fatigue bestanden darüber hinaus Unsicherheiten, welcher Fragebogen (modified FIS (mFIS), unidimensional FIS (U-FIS)) zur Erhebung dieses Endpunktes verwendet und wie er ausgewertet wurde. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weitere Unterlagen zu diesem Aspekt eingereicht. Die Auswertung der nachgereichten Unterlagen hat ergeben, dass zur Erhebung der Fatigue ein nicht abschließend validierter Fragebogen herangezogen wurde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Übertragung der Ergebnisse von der nicht validierten Version des Fragebogens (mFIS) auf die validierte Endfassung (U-FIS) ist methodisch nicht adäquat

und damit nicht interpretierbar. Diese Endpunktauswertung zur Fatigue ist deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Endpunkte nicht belegt

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für diesen Endpunkt, erhoben mit dem Fragebogen Primus Qol, waren die Ergebnisse aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den beiden Studienarmen (tatsächlicher oder möglicher Nichtberücksichtigungsanteil größer 15 v.H.) nicht valide interpretierbar und werden deshalb für die Nutzenbewertung nicht verwendet.

Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

### Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine vollständige Analyse zu allen spezifischen Nebenwirkungen vorgelegt, sondern sich auf die laut Risiko-Management-Plan identifizierten Nebenwirkungen beschränkt. Dies führte im Ergebnis dazu, dass ausschließlich die kumulierten Nebenwirkungen als übergeordnete Kategorien der unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse dargestellt und Aussagen zu spezifischen Nebenwirkungen nicht getroffen wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese fehlende Liste der spezifischen Nebenwirkungen eingereicht.

Die Aussagekraft der Auswertungen zu den spezifischen Nebenwirkungen ist limitiert durch die geringe Größe der relevanten Teilpopulation zu a). Im Nutzenbewertungsbeschluss werden alle spezifischen Nebenwirkungen aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem der beiden Studienarmen auftreten. Dies entspricht mindestens 2 Patienten im Fingolimod-Arm bzw. mindestens 3 Patienten im IFN- $\beta$ -Arm.

Bedingt durch die kleine Patientenpopulation wurden die p-Werte zu einem unbedingten exakten Test vom IQWiG berechnet (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.). Relative Risiken (RR) und zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle werden im Nutzenbewertungsbeschluss nur dann dargestellt, wenn das Testergebnis statistisch signifikant ist. Dabei kann es aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden zu Diskrepanzen zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) kommen. So umfassen die Konfidenzintervalle der UE Rückenschmerzen und grippeähnliche Erkrankungen das relative Risiko von 1, obwohl das Testergebnis statistisch signifikant ist. Maßgeblich für die Entscheidung hinsichtlich der statistischen Signifikanz ist hier das Ergebnis des p-Wertes aus dem unbedingten exakten Test.

Die Nebenwirkungen

- Erkrankungen des Nervensystems,
- Untersuchungen und
- Rückenschmerzen treten statistisch signifikant häufiger im Fingolimod-Studienarm auf. Die Patientenrelevanz des Ergebnisses zur SOC (system organ class.) „Untersuchungen“ ist dabei fraglich, da der Unterschied primär auf Laborwertveränderungen beruht.

Für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und dem ihr untergeordneten PT (preferred term) „grippeähnliche Symptome“ ergeben sich dagegen

statistisch signifikante Ergebnisse zu Gunsten von Fingolimod mit den oben genannten Einschränkungen in der Aussagekraft.

Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen aufgrund der geringen Fallzahl unpräzise sind, können über diese keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens getroffen werden, sodass sich kein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod gegenüber INF- $\beta$  ableitbar ist.

Für die Patientenpopulation a) kann deshalb in der Gesamtbetrachtung der patientenrelevanten Endpunkte kein Zusatznutzen festgestellt werden.

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Fortführung der mit Glatirameracetat oder ~~Beta-Interferonen~~ begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder Beta-Interferonen mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu allen unzureichend vorbehandelten Patientinnen und Patienten vor, die als Weiterführung der Therapie INF- $\beta$  erhielten. Unter diesem Patientenkollektiv sind auch die Patientinnen und Patienten, die INF- $\beta$  in der Vorbehandlung erhalten haben. Dieses Patientenkollektiv ist bereits durch den G-BA im vorangegangenen Nutzenbewertungsbeschluss bewertet worden und nicht Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung. Zu Patientinnen und Patienten, die nicht mit INF- $\beta$ , sondern mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden (neues Anwendungsgebiet), hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung vorgelegt.

Ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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

Ausgehend von den Daten des Bundesversicherungsamts zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) bezieht der pharmazeutische Unternehmer die Ausführungen zur Prävalenz und Inzidenz in seinem Dossier auf alle diejenigen Patientinnen und Patienten, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt worden sind und mindestens 1 Schub pro Jahr und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen

im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Diejenigen Patienten, die im Vergleich zum Vorjahr eine unveränderte oder vermehrte Schubrate oder anhaltend schwere Schübe haben, werden zur Ermittlung der relevanten Patientenzahl nicht berücksichtigt, obwohl laut Zulassung diese oben genannten Kriterien lediglich Ausprägungen einer zusammenhängenden Patientenpopulation sind und eine Differenzierung über die Vorbehandlung hinaus nicht gefordert ist. Dies führt zu einer insgesamt allerdings nur geringfügigen Unterschätzung der Patientenzahlen.

Der vorliegende Nutzenbewertungsbeschluss bezieht sich hinsichtlich der Vorbehandlung dagegen nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multipler Sklerose, die mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als INF- $\beta$  vorbehandelt worden sind, so dass sich die Anzahl der für die Behandlung infrage kommenden Patientinnen und Patienten entsprechend verringert.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. September 2014):

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

Es wurden nur Studien durchgeführt, die die Umstellung von INF- $\beta$  und Glatirameracetat auf Gilenya® betreffen. Bei der Therapieumstellung auf Gilenya® müssen Halbwertszeit und immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Wirkdauer der Vortherapie berücksichtigt werden (näheres siehe Fachinformation Gilenya® Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: „Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien“, Stand Juli 2014).

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

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Dezember 2014).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Dezember 2014).

Für die Berechnung der Kosten wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen und Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen jeweils empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zu Fingolimod (Gilenya®): Nach Angaben der Fachinformation wird einmal täglich eine Dosierung von 0,5 mg empfohlen, sodass jährlich 365 Tabletten erforderlich sind.

Zu IFN  $\beta$ -1a: (hier Avonex<sup>®</sup>): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die 12 Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

Zu IFN  $\beta$ -1b: (hier Extavia<sup>®</sup>): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgt die Injektion an jedem zweiten Tag, daher sind jährlich 182,5 Injektionen erforderlich.

Zu Glatirameracetat (Copaxone<sup>®</sup>): Nach Angaben der Fachinformation tägliche Injektionen, daher sind jährlich 365 Injektionen erforderlich.

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

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei Fingolimod, Glatirameracetat, IFN  $\beta$ -1a und IFN  $\beta$ -1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. Oktober 2013 eingegangen am 11. Oktober 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 19. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. Dezember 2013 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 25. April 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Ergebnis wurde dem pharmazeutischen Unternehmer am 28. Mai 2014 mitgeteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Mai 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 19. Juni 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Fingolimod ist der 1. Juli 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Juni 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fingolimod beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2014 statt.

Mit Schreiben vom 18. November 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. November 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 9. Dezember 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Ggf. AG § 35a	20. Mai 2014	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Ggf. Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2014	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. November 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	2. Dezember 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Dezember 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken