

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
(Ablauf der Befristung)**

Vom 1. Oktober 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

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. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 29. März 2015 befristet.

Am 23. Mai 2014 hat Fingolimod die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten.

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. Der Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod in dem neuen Anwendungsgebiet wurde am 18. Dezember 2014 gefasst.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Februar 2015 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. Am 25. März 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. spätestens am Tag des Fristablaufs das finale Dossier zur Nutzenbewertung von Fingolimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung 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 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 Methoden¹ 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).

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.“

Das vorliegende Verfahren bezieht sich auf das zum Zeitpunkt des Beschlusses vom 29.03.2012 zugelassene Anwendungsgebiet vom 17.03.2011, d. h. auf mit Beta-Interferon (INF- β) vorbehandelte Patienten.

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 INF- β \geq 1 Jahr)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Glatirameracetat

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fortführung der mit Beta-Interferonen begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).

- c) Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Glatirameracetat oder Beta-Interferon1 a oder 1 b

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 Azathioprin und Mitoxantron aufgrund ihres zugelassenen Anwendungsgebietes nicht für die Gesamtheit der vom Zulassungsgebiet für Fingolimod umfassten Patientenpopulation angezeigt.

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 bezüglich 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 ein 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 des langjährig bekannten Risikoprofils für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, sowie aufgrund der durch die Zulassung gegebenen Einschränkungen einer Therapie mit Natalizumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Der Einsatz einer im Vergleich zur Therapie mit β -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 β -Interferonen oder Glatirameracetat vorzuziehen sind.

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

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswege (Rebif[®] s.c.; Avonex[®] 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 Evidenz² zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird 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.

So wird für die Patienten, die gemäß Anwendungsgebiet nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit β -Interferon angesprochen haben, ein Wechsel der Therapie von β -Interferon auf Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Hingegen ist für Patienten, bei denen die Vorbehandlung nicht aus einem vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus bestand, eine Fortführung der mit β -Interferon begonnenen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

² Panitch et al. The EVIDENCE Trial, Neurology 2002

Für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose ist die Anwendung von Fingolimod nicht an eine Art oder Dauer einer Vortherapie gebunden, weshalb sowohl Glatirameracetat als auch β -Interferon als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Patientenpopulation a) (vollständige Vorbehandlung mit INF- β)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod in der o.g. Patientenpopulation wie folgt bewertet:

Für 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 IFN- β angesprochen haben, ist der Zusatznutzen von Fingolimod nicht belegt.

Begründung:

Da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Studien von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Umstellung der Therapie auf Glatirameracetat) für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, identifizieren konnte, legt er einen adjustierten indirekten Vergleich (Brückenkompator Placebo) vor.

Für den indirekten Vergleich schließt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien FREEDOMS, FREEDOMS II und CONFIRM ein. In allen Studien wurden erwachsene Patienten mit RRMS gemäß der revidierten McDonald-Kriterien³ eingeschlossen. Die Patienten sollten mindestens einen Krankheitsschub in den vergangenen zwölf Monaten oder, wie in den FREEDOMS Studien, zwei dokumentierte Krankheitsschübe in den zwei vorangegangenen Jahren vor der Randomisierung erfahren haben.

Die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II waren dreiarmlig (0,5 mg, 1,25 mg und Placebo) ausgelegt. Da nur eine Fingolimod-Dosierung von 0,5 mg täglich zugelassen ist, wird der Behandlungsarm mit 1,25 mg Fingolimod täglich im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Monate. Die Vorbehandlung wurde in den Studien nicht eingeschränkt, bis auf den Ausschluss von Patienten, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β erhalten haben. Somit sind in der Studienpopulation sowohl behandlungsnaive Patienten als auch solche Patienten, die noch nicht mit mindestens einem Jahr mit IFN- β vorbehandelt wurden, enthalten. Die für die Fragestellung relevante Teilpopulation umfasst aber Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die, gemäß Zulassung, mindestens 1 Jahr mit IFN- β vorbehandelt sind.

Der für die vorliegende Fragestellung relevante Anteil an Patienten entsprach in der FREEDOMS-Studie 0,2 % (2 Patienten) und in der FREEDOMS II-Studie 0,6 % (4 Patienten). In der Studie FREEDOMS waren in den beiden relevanten Behandlungsarmen etwa 57% - 60 % der Patienten therapienaiv, in der Studie FREEDOMS II waren es etwa

³ Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;

26% - 27% der Patienten. Da auf Basis der geringen Patientenzahlen, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, kein valider Vergleich durchführbar ist, sieht der pharmazeutische Unternehmer die Gesamtpopulation als geeignet an, Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, da die Patientencharakteristika der 2 bzw. 4 Patienten mit einer angemessenen β -Interferon-Vorbehandlung als vergleichbar mit der Gesamtpopulation erachtet werden können.

Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulationen auf die relevante Teilpopulation kann jedoch nicht ausgegangen werden, da sich die Patienten in Abhängigkeit von der erfolgten Art und Dauer der Vorbehandlung in zu unterscheidenden Therapie-situationen befinden. Diese Unterschiede hinsichtlich der Vorbehandlung können jedoch nicht unberücksichtigt bleiben.

Somit sind die Ergebnisse der Studien, die auf der Gesamtpopulation beruhen, nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod in der zu betrachtenden Fragestellung abzuleiten.

Die Angaben zu der CONFIRM – Studie beruhen auf der Publikation von Fox et al.⁴ sowie den entsprechenden Studienregistereinträgen. Die vierarmige CONFIRM-Studie enthielt zwei Behandlungsarme mit Dimethylfumarat, einen Placeboarm und einen Glatirameracetat-Arm. Die Vorbehandlung der Patienten war, bis auf den Ausschluss von Patienten, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β oder Glatirameracetat erhalten hatten, nicht weiter eingeschränkt. Es bleibt anhand der Angaben der Publikation unklar, wie viele Patienten den Kriterien der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation (angemessene Vorbehandlung mit INF- β) entsprechen. Jedoch kann der Publikation entnommen werden, dass in der Studie lediglich etwa 29% - 31% der Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Aussagen zum Zusatznutzen auch für diese Studie die Gesamtpopulation für den indirekten Vergleich heran.

Da die Gesamtpopulationen allein aufgrund der nicht der Fragestellung entsprechenden Vorbehandlung mit den relevanten Teilpopulationen nicht vergleichbar sind, werden die Ergebnisse des indirekten Vergleiches nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat für die relevante Patientenpopulation in Fragestellung a) abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation b) (unvollständige Vorbehandlung mit Interferon beta)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod in der Patientenpopulation b) wie folgt bewertet:

Für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit INF- β < 1 Jahr), liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod vor.

⁴ Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;

Begründung

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in seinem Dossier auf die direkt vergleichende TRANSFORMS-Studie, welche bereits für den Beschluss vom 29. März 2012 vorlag. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch im Dossier vom 19. März 2015 neue Auswertungen für die Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die nicht vollständig mit IFN- β (< 1 Jahr) vorbehandelt waren, dargestellt.

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 (431 Patienten), Fingolimod 1,25 mg (426 Patienten) und IFN- β 1a 30 μ i.m. (435 Patienten). Da für Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V nur in Deutschland zugelassene Dosierungen bewertet werden, wird im Folgenden der Studienarm mit der 1,25 mg Dosierung nicht berücksichtigt.

Aus den beiden Studienarmen (Fingolimod 0,5 mg; IFN- β 1a, insgesamt 866 Patienten) entsprachen 110 Patienten (12,7 % der Studienpopulation) der relevanten Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten hatten (Fingolimod n = 54 Patienten, IFN- β n = 56 Patienten).

Mit der TRANSFORMS-Studie liegt eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie vor. Auch wenn nur eine Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant ist, so ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering einzuschätzen. Außer für die Endpunkte „Schwere der Behinderung“ und „Gesundheitszustand“ sind auch die Verzerrungen auf Endpunktebene niedrig.

Somit liegen der Nutzenbewertung Ergebnisse einer Teilpopulation aus nur einer Studie zu Grunde, weshalb hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird. Aufgrund der kleinen Patientenpopulation, aus der sich der Zusatznutzen ableiten lässt, ist eine Einstufung der Aussagewahrscheinlichkeit als „Beleg“ nicht gerechtfertigt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

Krankheitsschübe

Für den Endpunkt Krankheitsschübe wird die Operationalisierung „jährliche Schubrate“ als relevante Operationalisierung des Endpunktes angesehen. Hier liegt ein statistisch

signifikanter Unterschied zu Gunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a vor. (0,24 vs. 0,6, RR=0,4, p= 0,017).

Für den Endpunkt Krankheitsschübe liegen weitere Operationalisierungen vor, so unter anderem die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub, die Anzahl der Schübe nach Schweregrad, steroidbehandelte Schübe und hospitalisierungspflichtige Schübe.

Aus dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub“ lassen sich Aussagen zur Gesamtanzahl der Schübe pro Jahr nicht ableiten, weshalb die Ergebnisse nicht weiter berücksichtigt werden. Da zudem die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, hat die Nichtberücksichtigung dieses Endpunktes keine Auswirkung auf die Nutzenbewertung.

Bezogen auf die Schübe nach Schweregrad, die Anzahl der steroid-behandelten Schübe und die Anzahl der hospitalisierungspflichtigen Schübe ist für die dargestellten Analysen die Möglichkeit des Auftretens mehrerer Schübe nicht hinreichend berücksichtigt. Die Ergebnisse zur Anzahl der Schwere der Schübe werden jedoch ergänzend dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass die unter Behandlung mit Fingolimod aufgetretenen Schübe eine leichtere Ausprägung als unter IFN- β 1a aufwiesen (leichte Schübe 38,5 % unter Fingolimod vs. 12,5 % unter IFN- β 1a).

Der Anteil der Patienten mit Schub lag im Fingolimod-Arm bei 20,4 % (schubfreie Patienten 79,6 %) und im Interferon-Arm bei 33,9 % (schubfreie Patienten 66,1 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In der Betrachtung der Gesamtheit der Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ wird der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber INF- β als beträchtlich für diesen Endpunkt eingestuft.

Behinderungsprogression

Das a priori festgelegte Kriterium für eine Behinderungsprogression wurde definiert als ein nach 3 Monaten bestätigter Anstieg der EDSS-Punktzahl um 1 Punkt (bei einem Ausgangswert von < 5,5 Punkten) oder ein Anstieg auf der EDSS von mindestens 0,5 Punkten (bei einem Ausgangswert von \geq 5,5 Punkten), was zwar leicht von den Kriterien der Zulassungsbehörde⁵ abweicht, jedoch wird die Auswirkung dieser Abweichung auf die Ergebnisse in der Studie als gering beurteilt.

Das MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) dient der Beurteilung der neurologischen Leistung durch Messung der Armfunktion (9-Hole Peg Test [9-HPT]), Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk [T25-FW]) sowie einer Beurteilung der kognitiven Funktion. Aufgrund der Komplexität der Skala, wäre eine Betrachtung der Relevanz der beobachteten Unterschiede notwendig gewesen, da bei den einzelnen Dimensionen unklar ist, was ein gewisser Effekt für die Patienten tatsächlich bedeutet.

Sowohl für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression“ als auch „Schweregrad der Behinderung“ (mittlere Änderung des Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Scores (MSFC-z)) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

⁵ EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.

Fatigue

Zur Erfassung der Fatigue wurde der 39 Fragen umfassende mFIS-Fragebogen eingesetzt, welcher eine vorläufige, nicht validierte Version der U-FIS (Unidimensional Fatigue Impact Scale) darstellt. Die Validierung der mFIS stand zum Zeitpunkt der Durchführung der TRANSFORMS-Studie noch nicht zur Verfügung.

Die U-FIS umfasst 22 Fragen, die auch in der vorläufigen Version mFIS enthalten sind. Für die Auswertung der Daten sind die 22 Fragen der mFIS herangezogen worden, die ebenfalls in der U-FIS enthalten sind. Folglich kann die Auswertung dieses Instrumentes als valide eingestuft werden und in die Bewertung eingeschlossen werden.

Die Skalen mFIS bzw. U-FIS umfassen kognitive, physische und psychosoziale Funktionen.

Der modified-Fatigue-Impact-Scale -Fragebogen (*mFIS*) wurde ausschließlich in Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war. Damit ist unklar wie viele Patienten der für die Bewertung relevanten Population in die Auswertung dieses Fragebogens hätten eingehen müssen. Es ist somit möglich, dass der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des mFIS einbezogen wurden, über 30 % liegt.

Aufgrund dieser Unsicherheit sind aus den Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu diesem Endpunkt ableitbar. Für den Endpunkt Fatigue (mFIS) lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Fatigue“ nicht ableiten.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) lagen keine verwertbaren Daten vor, da, wie auch beim mFIS, Unsicherheiten bestehen, ob der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des Fragebogens einbezogen wurden, über 30 % liegt. Für den Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (PRIMUS Activities) lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ nicht ableiten.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D Visual- Analog-Skala, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,642$) zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit den Fragebögen PRIMUS QoL und EQ-5D, wird in der vorliegenden Indikation nur der PRIMUS QoL als geeignetes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung angesehen. Es lagen jedoch keine verwertbaren Daten vor, da, wie auch beim mFIS, Unsicherheiten bestehen, ob der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des Fragebogens einbezogen wurden, über 30 % liegt.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse traten im Fingolimod-Arm bei 92,6 % der Patienten und im IFN-β – Arm bei 87,5 % der Patienten auf.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Schwerwiegende UE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,144$ bzw. $p=0,767$).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl der spezifischen UE wurde auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie TRANSFORMS und unter Berücksichtigung der Aussagekraft hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Wirkstoffe, sowie die Patientenrelevanz getroffen.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,905$).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Grippeähnliche Erkrankung

Für den Endpunkt „grippeähnliche Erkrankung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a. Unter Fingolimod wurden keine grippeähnlichen Symptome erfasst, während unter IFN-β 1a bei 28,6% der Patienten eine Grippeähnliche Erkrankung auftrat (0,03 [0,00; 0,51]; $p < 0,001$).

Somit ist ein geringerer Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ableitbar. Die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen wird als geringer Zusatznutzen bewertet.

Obstipation

Unter Fingolimod trat eine Obstipation bei 4 Patienten (7,4%) auf während unter IFN-β 1a kein Ereignis erfasst wurde (9,33 [0,51; 169,2]; $p=0,045$). Somit ergab sich für den Endpunkt Obstipation zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod, jedoch kann aufgrund der geringen Ereigniszahlen ein nur geringfügiger Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Ein größerer oder geringerer Schaden durch Fingolimod ist daher für diesen Endpunkt nicht ableitbar.

Fazit:

Für den Endpunkt „Schubrate“ liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen und für den Endpunkt „grippeähnliche Erkrankung“ ein geringer Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β 1a vor. Somit zeigen die Ergebnisse eine relevante Abschwächung von Symptomen der Erkrankung sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.

Für eine hinreichende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Daten vor, sodass dieser Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnte. Aussagen zur Lebensqualität wird vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung und den krankheitsspezifischen Folgeerscheinungen ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau liegt für Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit IFN- β < 1 Jahr) Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β 1a vor, da sich gleichgerichtete positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen ergeben. Zusammengenommen stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Fingolimod auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine spürbare Linderung der Symptome und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht wird.

Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen wie der Behinderungsprogression, aus den vorgelegten Daten nicht ableitbar ist. Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist in diesem Fall nicht gerechtfertigt.

Patientenpopulation c) (rasch fortschreitende, schwere RRMS)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod in der o.g. Patientenpopulation wie folgt bewertet:

Für 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, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in seinem Dossier, wie auch schon für Patientenpopulation b), auf die direkt vergleichende TRANSFORMS-Studie, welche bereits

für den Beschluss vom 29. März 2012 vorlag. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch im Dossier vom 19. März 2015 neue Auswertungen für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS dargestellt. Dabei handelt es sich um Patienten, die gemäß Fachinformation von Fingolimod zwei oder mehr Krankheitsschübe im Jahr und mindestens eine Gadolinium anreichernden Läsion bei Studieneinschluss aufwiesen, dargestellt.

121 Patienten (14 % der Studienpopulation) der insgesamt 866 Patienten aus den relevanten Behandlungsarmen der Studie TRANSFORMS, entsprachen relevanten Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fingolimod n = 56 Patienten, IFN- β n = 65 Patienten). Abweichend vom Dossier vom 21. September 2011 schließt der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation c) sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten ein. So war etwa die Hälfte der Patienten nicht vorbehandelt (50 % im Fingolimod-Arm und 46 % im IFN- β -Arm). Daher ergeben sich höhere Patientenzahlen als in der ersten Bewertung vom 29. März 2012. Gemäß Fachinformation kann Fingolimod für diese Patienten sowohl bei Patienten ohne Vorbehandlung als auch nach Vorbehandlung eingesetzt werden.

Der Nutzenbewertung für die Patientengruppe mit rasch fortschreitender, schwerer RRMS liegen Ergebnisse einer Teilpopulation aus einer Studie (TRANSFORMS) mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene zu Grunde, weshalb hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgegangen wird. Aufgrund der kleinen Teilpopulation, aus der sich der Zusatznutzen ableiten lässt, ist eine Einstufung der Aussagewahrscheinlichkeit als „Beleg“ nicht gerechtfertigt.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

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

Morbidität

Krankheitsschübe:

Für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ wird, wie auch schon in der Patientenpopulation b), die Operationalisierung „jährliche Schubrate“ als relevante Operationalisierung des Endpunktes angesehen. Hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a vor. (0,27 vs. 0,56; RR = 0,48; p = 0,031). Alle anderen Operationalisierungen werden nicht für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen. Die Ergebnisse zur Anzahl der Schwere der Schübe werden dennoch ergänzend dargestellt.

Es traten in der Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose unter Fingolimod ein schwerer Schub (6,7 %) und unter IFN- β sieben schwere Schübe (19,7 %) auf. Nur bei insgesamt 3 Schüben war eine Hospitalisierung notwendig. Insgesamt ist die Anzahl der schweren Schübe zu gering, um den Endpunkt Krankheitsschübe der Kategorie schwerwiegende Symptome zuordnen zu können. Informationen über den Anteil der Schübe, die zur Behinderungsprogression geführt haben, fehlen.

Der Anteil der Patienten mit Schub lag im Fingolimod-Arm bei 19,6 % (schubfreie Patienten 80,3 %) und im Interferon-Arm bei 35,4 % (schubfreie Patienten 64,6 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „jährliche Schubrate“ sind patientenrelevant und werden für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen herangezogen. In der Gesamtschau zeigen sich für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ Vorteile von Fingolimod gegenüber IFN- β 1a.

Des Weiteren zeigte sich für die Endpunkte „jährliche Schubrate“ und „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein Hinweis auf bzw. ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergaben sich für Frauen statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Fingolimod, während bei Männern weder bei der jährlichen Schubrate noch bei der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu IFN- β 1a gezeigt werden konnte.

In der relevanten Patientenpopulation lag der Anteil der Männer an der Gesamtpopulation mit 28% - 30% weit unterhalb des Anteils der Frauen, so dass die Aussagekraft hinsichtlich der geschlechterspezifischen Unterschiede eingeschränkt ist. Es besteht jedoch keine medizinische Rationale für eine differenzierte Betrachtung nach Geschlecht in dieser Patientenpopulation bzw. in dieser Indikation. Für die Aussagen zum Zusatznutzen bleibt daher die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht unberücksichtigt.

Behinderungsprogression

Sowohl für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression“ als auch „Schweregrad der Behinderung“ (mittlere Änderung des Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Scores (MSFC-z)) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Fatigue

Zur Erfassung der Fatigue wurde der 39 Fragen umfassende mFIS-Fragebogen eingesetzt, welcher eine vorläufige, nicht validierte Version der U-FIS (Unidimensional Fatigue Impact Scale) darstellt. Die Validierung der mFIS stand zum Zeitpunkt der Durchführung der TRANSFORMS-Studie noch nicht zur Verfügung.

Die U-FIS umfasst 22 Fragen, die auch in der vorläufigen Version mFIS enthalten sind. Für die Auswertung der Daten sind die 22 Fragen der mFIS herangezogen worden, die ebenfalls in der U-FIS enthalten sind. Folglich kann die Auswertung dieses Instrumentes als valide eingestuft werden und in die Bewertung eingeschlossen werden.

Die Skalen mFIS bzw. U-FIS umfassen kognitive, physische und psychosoziale Funktionen.

Der modified-Fatigue-Impact-Scale-Fragebogen (*mFIS*) wurde ausschließlich in Ländern eingesetzt, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war. Damit ist unklar wie viele Patienten der für die Bewertung relevanten Population in die Auswertung dieses Fragebogens hätten eingehen müssen. Es ist somit möglich, dass der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des mFIS einbezogen wurden, über 30 % liegt.

Aufgrund dieser Unsicherheit sind aus den Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu diesem Endpunkt ableitbar. Für den Endpunkt Fatigue (mFIS) lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Fatigue“ nicht ableiten.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) lagen keine verwertbaren Daten vor, da, wie auch beim mFIS, Unsicherheiten bestehen, ob der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des Fragebogens einbezogen wurden, über 30 % liegt. Für den Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (PRIMUS Activities) lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ nicht ableiten.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D Visual- Analog-Skala, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,323$) zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit den Fragebögen PRIMUS QoL und EQ-5D, wird in der vorliegenden Indikation nur der PRIMUS QoL als geeignetes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung angesehen. Es lagen jedoch keine verwertbaren Daten vor, da, wie auch beim mFIS, Unsicherheiten bestehen, ob der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung des Fragebogens einbezogen wurden, über 30 % liegt.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse traten im Fingolimod-Arm bei 89,2 % der Patienten und im INF- β – Arm bei 89,3 % der Patienten auf.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der TRANSFORMS-Studie wurden unter der Behandlung mit Fingolimod 4 (7,1%) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst während unter der Behandlung mit IFN- β 1a bei keinem Patienten ein SUE auftrat ($p= 0,029$). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Fingolimod.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind patientenrelevant und werden bei der Bestimmung des Zusatznutzens unter Abwägung eines größeren oder geringeren Schadens von Fingolimod berücksichtigt.

Abbruch wegen UE

Für die Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,596$).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl der spezifischen UE wurde auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie TRANSFORMS und unter Berücksichtigung der Aussagekraft hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Wirkstoffe, sowie die Patientenrelevanz getroffen.

Infektionen

Für den Endpunkt Infektionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,636$).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Grippeähnliche Erkrankung

Für den Endpunkt „grippeähnliche Erkrankung“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Unter Fingolimod wurde eine grippeähnliche Erkrankung erfasst, während unter IFN- β 1a bei 24 Patienten (36,9% der Patienten) diese auftraten ($p < 0,001$).

Somit ist ein geringerer Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ableitbar. Die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen wird als geringer Zusatznutzen bewertet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unter Fingolimod traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei 22 Patienten (39,3%) und unter IFN- β 1a bei 14 Patienten (21,5 %) auf ($p=0,037$). Somit ergab sich für den Endpunkt „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod, jedoch kann aufgrund der geringen Ereigniszahlen ein nur geringfügiger Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Ein größerer oder geringerer Schaden durch Fingolimod ist daher für diesen Endpunkt nicht ableitbar.

Fazit

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen lässt sich sowohl ein Vorteil (Reduktion der jährlichen Schubrate, geringerer Schaden bei dem Endpunkt „Grippeähnliche Erkrankung“) als auch ein Nachteil (größerer Schaden bei dem Endpunkt „SUE“) von Fingolimod gegenüber INF- β 1a feststellen.

Für eine hinreichende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Daten vor, sodass dieser Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Aussagen zur Lebensqualität wird vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankung und den krankheitsspezifischen Folgeerscheinungen ein hoher Stellenwert beigemessen. Insbesondere unter Berücksichtigung des rasch fortschreitenden Krankheitsverlaufs in der vorliegenden Patientenpopulation wären, in Bezug auf die Einschätzung der Relevanz der Effekte bei der jährlichen Schubratenreduktion, Ergebnisse hinsichtlich einer Verhinderung der Behinderungsprogression wünschenswert.

Zusammengenommen liegt für 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 Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber INF-β 1a vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Fingolimod auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von Symptomen und eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird.

Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, aus den vorgelegten Daten nicht ableitbar ist. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist in diesem Fall nicht gerechtfertigt.

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

Im Unterschied zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vom 21.09.2011 zur Nutzenbewertung (Beschluss vom 29.03.2012) stützt sich der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier bezüglich der dem aktuellen Beschluss zugrunde liegenden Nutzenbewertung auf die Daten des Bundesversicherungsamtes (BVA), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Damit ergeben sich insgesamt höhere Patientenzahlen im Vergleich zum Beschluss vom 29.03.2012. Dieser Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers ist der G-BA grundsätzlich gefolgt.

Zu 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 \geq 1 Jahr)

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Größe der GKV-Zielpopulation mit einer Spanne von ca. 7500 bis 8700 Patienten angegeben. Näherungsweise wird unter Berücksichtigung der Angaben aus dem deutschen MS-Register (2014)^{6; 7}, der TYPIC-

⁶ Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J et al. Update on the German MS Register: immunotherapy and drug discontinuation [online]. 2009 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2009_update_on_the_german_ms_register.pdf.

⁷ Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. Dtsch Arztebl 2008; 105(7): 113-119.

Studie⁸ (2011) sowie unter Zugrundelegung der prozentualen Verteilung aus der Zulassungsstudie TRANSFORMS für die Patientenzahl der Mittelwert dieser Spanne (ca. 8100 Patienten) dem Beschluss zu Grunde gelegt.

Zu 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 < 1 Jahr)

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier die Größe der GKV-Zielpopulation mit einer Spanne von ca. 4100 bis 4700 Patienten angegeben. Näherungsweise wird unter Berücksichtigung der o.g. Quellen für die Patientenzahl der Mittelwert dieser Spanne (ca. 4400 Patienten) dem Beschluss zu Grunde gelegt.

Zu c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose

Abweichend zum Dossier vom 02.09.2011 gibt der pharmazeutische Unternehmer in der vorliegenden Bewertung für die Patientenpopulation c) neben den Daten der therapie-naiven Patienten auch die der vorhertherapierten Patienten an. Die Berücksichtigung der vorhertherapierten Patienten ist soweit nachvollziehbar, jedoch ist die Herleitung mit großer Unsicherheit behaftet, so sind insbesondere bzgl. des Anteils der vorbehandelten Patienten mit rascher Krankheitsprogression Überschneidungen zu den Populationen a und b möglich. Auf Grund der Unsicherheiten wird daher eine Spanne angegeben. Deren Obergrenze beträgt entsprechend der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers im Mittel ca. 12.260 Patienten und stellt aus den genannten Gründen eine Überschätzung dar. Die untere Grenze bilden in Anlehnung zum Beschluss vom 29.03.2012 die therapie-naiven Patienten, was folglich eine Unterschätzung darstellt; den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zufolge handelt es sich dabei im Mittel um ca. 4.620 Patienten. Somit ergibt sich eine Spanne von 4.620 bis 12.260 Patienten.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, ist mit großen Unsicherheiten behaftet.

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: 12. August 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf

⁸ Maeurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. Eur J Neurol 2011; 18(8): 1036-1045.

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

- Rote-Hand-Briefe vom 27. Januar 2012, 30. April 2012 und 8. Januar 2013 mit Empfehlungen zur kardiovaskulären Überwachung
- Rote-Hand-Brief vom 18. November 2013 mit Informationen über das Auftreten von zwei Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge
- Rote-Hand-Brief vom 4. Mai 2015 mit Informationen über das Auftreten einer PML bei einem Patienten berichtet wurde, der zuvor kein Natalizumab (Tysabri®) oder andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatte

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.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2015).

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 β -1a: (hier Avonex®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die 12 Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

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

Zu Glatirameracetat (Copaxone®): 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 β -1a und IFN β -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 am 26. Februar 2015 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 25. März 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Fingolimod ist der 1. April 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. März 2015 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. Juni 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 11. August 2015 statt.

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 22. September 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. August 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2015 1. September 2015 15. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	1. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken