

# 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 19. Mai 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	20
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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fingolimod ist der 15. April 2011. Am 28. Oktober 2015 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 am 23. November 2015 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2016 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.

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 vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>2</sup> von Fingolimod (Gilenya®) gemäß Fachinformation:

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

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

oder

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

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

*Das geänderte Anwendungsgebiet beinhaltet nunmehr auch Patienten, deren hochaktive Erkrankung entweder durch klinische Symptome oder durch bildgebende Verfahren nachgewiesen wurde. Für die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes sollte jedoch keine separate Bewertung des durch die neuen Diagnosekriterien erweiterten Patientenkreises erfolgen, sondern alle Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, betrachtet werden.*

---

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

<sup>2</sup> Zulassung vom 28. Oktober 2015

Zudem wurde in dem neuen Anwendungsgebiet der erläuternde Hinweis, welche vorbehandelten Patienten umfasst sein könnten, gestrichen: „Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben.“ Somit entfällt im Zulassungstext die Konkretisierung der Vollständigkeit und Angemessenheit hinsichtlich des „normalerweise ein Jahr andauernd“. Eine Abgrenzbarkeit dieser Population allein aufgrund der Dauer der Vorbehandlung von mindestens einem Jahr mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ist nicht mehr gegeben.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

### **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.

Neben Fingolimod sind für die krankheitsmodifizierende Therapie der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Alemtuzumab, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon- $\beta$  1a<sup>3</sup> und 1b, Natalizumab, Mitoxantron und Teriflunomid.

Hiervon sind Azathioprin und Mitoxantron aufgrund ihrer Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Fingolimod umfassten Patientenpopulation angezeigt. Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger 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, befinden. Somit entspricht das Anwendungsgebiet nicht der für diese Nutzenbewertung relevanten Patientengruppe.

Azathioprin ist bei schubförmiger Multipler Sklerose angezeigt, wenn eine immunmodulatorische Therapie und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet kommen prinzipiell Beta-Interferone als Therapie in Betracht. Deshalb kommt Azathioprin aufgrund des Anwendungsgebietes, der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts als Reservepräparat in der Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Zu 3.

Es liegen Therapiehinweise des G-BA zu Natalizumab (10. April 2009) und zu Azathioprin (24. August 2001) vor.

Zu Dimethylfumarat (16. Oktober 2014) und Teriflunomid (20. März 2014) liegt jeweils ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für beide Wirkstoffe nicht belegt.

Mit Beschluss vom 8. Dezember 2015 wurde ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IV - Therapiehinweis zu Alemtuzumab - eingeleitet. Das Verfahren zu Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IV ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

---

<sup>3</sup> Es sind mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a Arzneimittel mit unterschiedlichen Applikationswegen und -frequenzen verfügbar.

Zu 4.

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

Für die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid liegen die Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat) ist für keinen der beiden Wirkstoffe belegt. Zudem lassen sich aus den der Zulassung und der Nutzenbewertung zu Grunde gelegten Studien keine Aussagen für die relevante Patientenpopulation der vorliegenden Bewertung (Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie) ableiten, da die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten keine krankheitsmodifizierende Therapie vor Studieneinschluss erhalten hatte. Darüber hinaus sind diese Arzneimittel erst seit relativ kurzer Zeit in der Versorgung verfügbar und es bestehen noch keine ausreichenden Erfahrungen in der Anwendung, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken bei der Behandlung der MS. Deshalb kommen die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Teriflunomid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, in Frage.

Der Wirkstoff Alemtuzumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Eine Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei vortherapierten Patienten mit MS vorgesehen. Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon-beta 1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien gegenüber Interferon-beta1a zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Schubrate sowohl für vorbehandelte als auch für therapienaive Patienten, bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Alemtuzumab bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden, aber nicht bei therapienaiven Patienten. Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Der Stellenwert von Alemtuzumab in der Therapie der MS kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden. Alemtuzumab kommt für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

Natalizumab hat ein langjährig bekanntes erhöhtes Risikoprofil 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, und zahlreiche durch die Zulassung gegebene Einschränkungen. Natalizumab kommt nur für Patienten in Frage, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist. Dabei sind die mit der

Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

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 Applikationswegen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m., Plegridy® [pegyliertes Interferon-beta 1a] s.c.) 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 keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich eines Applikationsweges zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz<sup>4</sup> zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (INF-  $\beta$  1a, s.c.) und Avonex® (INF-  $\beta$  1a, i.m.) 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. Die Wirksamkeit von pegyliertem Interferon- $\beta$  ist bislang ausschließlich gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten gegenüber nicht-pegyliertem Interferon oder Wirksamkeitsdaten bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon liegen gemäß Fachinformation nicht vor. Somit liegt Evidenz hinsichtlich eines Vorteils eines Fertigarzneimittels nicht vor.

Der Krankheitsverlauf bei der schubförmigen multiplen Sklerose ist in seiner Ausprägung hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Art und Schwere der Behinderungsprogression aufgrund eines Schubes stark individuell geprägt.

Die verfügbare Evidenz hinsichtlich der Behandlungsoptionen für die Therapiesituation „hohe Krankheitsaktivität trotz angemessener und vollständiger Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ ist nicht eindeutig interpretierbar und mit Unsicherheiten behaftet. So beschreiben publizierte Daten aus Registerstudien keinen Vorteil für einen Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Beta-Interferone, Glatirameracetat) im Vergleich zu einem Wechsel auf eine Eskalationstherapie, während andere Daten zeigen, dass in einigen Fällen ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika für manche Patienten vorteilhaft hinsichtlich der jährlichen Schubrate sein kann. Die Aussagesicherheit all dieser Ergebnisse ist eingeschränkt, da es sich nicht um prospektiv kontrollierte Studien handelt, die die Fragestellung bezüglich eines Wechsels innerhalb der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie im Vergleich zu einer Eskalationstherapie untersuchen. Der Einsatz einer im Vergleich mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat für den Patienten potentiell risikoreicheren Arzneimitteltherapie ist nur gerechtfertigt, wenn dem höheren Risiko ein höherer Nutzen gegenübersteht.

Unter Berücksichtigung der unsicheren Evidenzlage zu den einzelnen Therapiestrategien sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, ist es angemessen, im zu

---

<sup>4</sup> Panitch et al. The EVIDENCE Trial, Neurology 2002

bewertenden Anwendungsgebiet verschiedene patientenindividuelle Therapiesituationen zu unterscheiden. In Anbetracht des stark individuell geprägten Krankheitsverlaufes der MS - insbesondere hinsichtlich der Schubrate, Dauer und Schwere der Schübe oder Behinderungsprogression oder der Entwicklung von Autoantikörpern - sollte nach Maßgabe des Arztes in Abhängigkeit von der Vortherapie, des Risikoprofils der Arzneimittel und der klinischen Gesamtsituation der Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, die Abwägung der Behandlungsoptionen zwischen einer Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie, ggf. einer Fortführung der vorangegangenen Basistherapie oder einer patientenindividuellen Eskalationstherapie erfolgen.

Dabei werden für die Nutzenbewertung folgende Therapiesituationen unterschieden:

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Zusammenhang mit der geplanten Änderung des Anwendungsgebietes eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA erhalten. Das für die Beratung angegebene Anwendungsgebiet weicht von der Zulassungsempfehlung der EMA und der Formulierung der erteilten Zulassung ab. So wurde entgegen den Annahmen, die für die Formulierung des Anwendungsgebietes im Rahmen der Beratung getroffen wurden, die Bedingung einer vollständigen und angemessenen Vorbehandlung als Anwendungsvoraussetzungen für Fingolimod in die Zulassung formuliert. Zudem wurde der erläuternde Hinweis, welche vorbehandelten Patienten umfasst sein könnten, gestrichen: „Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben.“



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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod wie folgt bewertet:

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

- a) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.
- b) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### Begründung:

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

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 Ausprägung der Behinderung der Patientinnen und Patienten, erfasst 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, oral (Patientenzahl 431)
- Fingolimod 1,25 mg, oral (Patientenzahl 426)
- INF- $\beta$  1a 30  $\mu$ g, i.m. (Patientenzahl 435)

Da für Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V nur in Deutschland zugelassene Dosierungen zu berücksichtigen sind, ist der Studienarm mit der 1,25 mg Dosierung von Fingolimod für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung in der vorliegend zu betrachtenden Patientenpopulation sind ausschließlich die Patienten in die Bewertung mit einzubeziehen, die trotz eines vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Auch wenn sich durch das neue Anwendungsgebiet die Kriterien zur Definition einer hochaktiven Erkrankung erweitert haben, konnten im Vergleich zum Bewertungsverfahren aus dem Jahr 2014 (Beschluss vom 18. Dezember 2014) keine weiteren zu berücksichtigenden Patienten identifiziert werden.

In die TRANSFORMS-Studie wurden 465 Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung eingeschlossen die eine Vorbehandlung mit entweder Interferon- $\beta$  1a (s.c. oder i.m.) oder 1b (s.c.) oder Glatirameracetat erhalten haben<sup>5</sup>. Die Patienten wurden dann auf die Studienarme randomisiert und somit entweder einer Therapieumstellung auf Fingolimod oder einer Fortführung / Therapieumstellung auf Interferon- $\beta$  1a i.m. zugeführt (228 im Fingolimod- Arm, 237 im Interferon- $\beta$  1a – Arm). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier eine vollständige Vorbehandlung, wie auch bereits in den vorangegangenen Dossiers, mit einer Dauer von 12 Monaten operationalisiert. Daher sind in dem der vorliegenden Nutzenbewertung zu Grunde gelegtem Dossier, unter anderem, diejenigen Patienten der TRANSFORMS-Studie analysiert worden, die mindestens ein Jahr ( $\geq 1$  Jahr) mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorbehandelt waren. Der pharmazeutische Unternehmer hat dabei ausschließlich die vollständig mit Glatirameracetat vorbehandelten Patientinnen und Patienten berücksichtigt, da für diese Patienten gemäß Studienprotokoll eine Umstellung der Therapie auf IFN- $\beta$  1a erfolgte. Dieses Patientenkollektiv umfasst in der Summe nur 42 Patientinnen und Patienten:

- 17 Patientinnen und Patienten im Fingolimod - Arm und
- 25 Patientinnen und Patienten im INF- $\beta$  1a - Arm

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Operationalisierung hinsichtlich eines vollständigen angemessenen Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Vortherapie ( $\geq 1$  Jahr) sowie die ausschließliche Betrachtung der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten betrachtet über die Operationalisierung von einem Jahr nur eine Teilpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation. Durch die Neufassung des Anwendungsgebietes ist impliziert, dass für einen Teil der Patienten mit hochaktiver Multipler Sklerose bereits vor Ablauf eines Jahres von einem vollständigen und angemessenen Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie auszugehen ist. Da kein wissenschaftlicher Konsens zur exakten Zeitdauer eines vollständigen und angemessenen Therapiezyklus besteht, ist nach Auffassung des G-BA die Entscheidung über den Zeitpunkt und Art der therapeutischen Konsequenz patientenindividuell zu treffen. Eine Untergrenze von 3 - 6 Monaten Behandlungsdauer, nach der ein mögliches Versagen der Therapie abgeschätzt werden kann, erscheint aber in Auswertung der Stellungnahmen angemessen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Auswertungen der TRANSFORMS-Studie eingereicht, die Patienten betrachtet, die als krankheitsmodifizierende Vortherapie entweder Glatirameracetat oder INF- $\beta$  1a i.m. oder INF- $\beta$  1a s.c. oder INF- $\beta$  1b erhalten haben. Eine Mindesttherapiedauer wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht festgelegt, womit das Kriterium „vollständig und angemessen“ nicht berücksichtigt wurde, da pauschal alle vorbehandelten Patienten eingeschlossen wurden.

---

<sup>5</sup> Schriftliche Stellungnahme Novartis, März 2016

Die Vorbehandlung der 465 in diese Analyse eingegangenen Patienten (Fingolimod- Arm: 228, INF-β 1a i.m.: 237) teilte sich nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wie folgt auf:

- Vorbehandlung mit Glatirameracetat: 85 Patienten (18%), 36 (16%) im Fingolimod-Arm, 49 (20%) im INF-β 1a i.m.- Arm
- Vorbehandlung mit INF-β 1b i.m.: 81 Patienten (17%), 34 (15%) im Fingolimod-Arm, 47 (20%) im INF-β 1a i.m.- Arm
- Vorbehandlung mit INF-β 1a s.c.: 113 Patienten (24%), 62 (27%) im Fingolimod-Arm, 51 (22 %) im INF-β 1a i.m.- Arm
- Vorbehandlung mit INF-β 1a i.m.: 186 Patienten (40%), 96 (42%) im Fingolimod-Arm, 90 (38%) im INF-β 1a i.m.- Arm

Diese Auswertungen der nachgereichten Daten zeigen für den Endpunkt Schubrate beispielsweise einen statistisch signifikanten Vorteil von Fingolimod gegenüber einer Weiterbehandlung mit Interferon-β 1a. Aussagen für einen Vergleich von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind dennoch nur eingeschränkt abzuleiten. Die Übertragbarkeit des Anteils von 60 % der im Vergleichsarm mit dem gleichen Wirkstoff (INF-β 1a) weiterbehandelten Patienten, bzw. 80 % mit INF-β weiterbehandelten Patienten auf die Versorgungsrealität ist nicht mit der erforderlichen Aussagesicherheit möglich, da Informationen über Kriterien zur patientenindividuellen therapeutischen Entscheidung und zum Zeitpunkt der Entscheidung nicht vorliegen. Daten zur patientenindividuellen Feststellung des Therapieversagens liegen nicht vor, außerdem wurde das Kriterium „hochaktive Erkrankung“ zumeist zu einem Zeitpunkt vor Beginn der Vortherapie ermittelt. Die Patienten in der Analyse konnten zum Teil weniger als 3 - 6 Monate oder aber auch bereits länger als 12 Monate auf der Erstlinientherapie sein. Diese Dauer war jedoch generell nicht auf eine patientenindividuelle Arztentscheidung zurückzuführen, sondern auf die vorgegebenen Einschlusskriterien der Studie. Auch wenn für einen Teil der Patienten die Therapieentscheidung angemessen gewesen sein mag, so bleibt unklar, wie hoch der Anteil dieser Patienten ist, für die dies nicht die patientenindividuell angemessene Therapieoption darstellte.

Aus den im Nachgang zur mündlichen Anhörung vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten geht hervor, dass von den 465 vorbehandelten Patienten nur 32 Patienten weniger als 3 Monate bzw. nur 59 Patienten weniger als 6 Monate mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vortherapiert wurden.

Informationen hinsichtlich der Aufteilung der Patienten auf die erfolgten Vortherapien unter Berücksichtigung der entsprechenden Mindestbehandlungsdauern liegen nicht vor. Für diese Analysen bleiben zudem die Mängel hinsichtlich der fehlenden patientenindividuellen Entscheidung hinsichtlich Art und Zeitpunkt des Therapiewechsels oder einer Fortführung der Therapie bestehen. Ebenso fehlen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich des Effektmodifikators „Art der Vortherapie“ sowie „Dauer der Vortherapie“, da aus den eingereichten Analysen unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Vortherapie in verschiedenen Endpunkten erzielt werden.

Da vom neuen Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, bei denen ein vollständiger und angemessener Zyklus einer Vortherapie auch bei weniger als 12 Monaten Vortherapie vorliegen kann, hat der G-BA neben den im Dossier dargestellten Daten zu Patientenpopulation a) (Therapieumstellung von Glatirameracetat auf INF-β, Patienten mit

mindestens 12 Monaten Vortherapie) weitere Daten der Nutzenbewertung herangezogen; diese sind die bereits bewerteten Daten aus der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Patienten, die weniger als 12 Monate vorbehandelt wurden und eine Weiterführung ihrer vorangegangenen Therapie (Interferon 1-a) erhalten haben (Patientenpopulation b) vom Beschluss vom 1. Oktober 2015), sowie ergänzend auch die Daten aus den nachgereichten Unterlagen aus dem Stimmungsverfahren.

## 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**

Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus von mind. 1 Jahr mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) angesprochen haben

Zu allen Endpunkten, die unter der Kategorie Morbidität aufgeführt sind, zeigten sich für die Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus von mind. 1 Jahr mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) angesprochen haben, keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen der Patientenpopulation. Es konnten aus der Nutzenbewertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“, „Patienten mit bestätigtem Schub“, „jährliche Schubrate“, „Schweregrad der Schübe“ oder der „Behinderungsprogression“ festgestellt werden. Die Endpunkte *Schweregrad der Behinderung* (erhoben mit dem MSFC-z Score), *Fatigue* (erhoben mit dem mFIS), *Aktivitäten des täglichen Lebens* (erhoben mit PRIMUS Activities) sowie der *Gesundheitszustand* (erhoben mit EQ-5D-VAS) wurden mittels Fragebögen ermittelt. Aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den beiden Studienarmen (tatsächlicher oder möglicher Nichtberücksichtigungsanteil größer 15 v.H.) in dieser Auswertung sind diese Ergebnisse nicht valide interpretierbar und können deshalb für die Nutzenbewertung in dieser Patientengruppe nicht verwendet werden.

Studienpopulation, „RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben“

#### *Krankheitsschübe*

Bezüglich der Studienpopulation „RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben“ kann hinsichtlich der *jährlichen Schubrate* ein statistisch signifikanter Unterschied (0,24 vs. 0,6, RR=0,4, p= 0,017) zu Gunsten von Fingolimod im Vergleich zu einer Fortführung der mit IFN-β 1a begonnenen Therapie festgestellt werden.

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. Der Unterschied im Anteil der Patienten mit Schub war statistisch nicht signifikant.

In der Betrachtung der Gesamtheit der Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ liegt kein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber INF- $\beta$  für die Studienpopulation, „RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben“ vor, da zum einen weder Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber einer Therapieumstellung abgeleitet werden können, noch eine patientenindividuelle Abwägung zum Zeitpunkt einer Therapie vorgenommen wurde.

#### *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.

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.

#### *Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens*

Es bestehen Unsicherheiten, ob der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung der entsprechenden Fragebögen (Fatigue (mFIS), Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)) einbezogen wurden, über 30 % liegt.

Deshalb sind aus den Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu diesen Endpunkten ableitbar.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D Visual- Analog-Skala, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten eines Therapiewechsels auf Fingolimod im Vergleich zu einer Fortführung der IFN- $\beta$

1a-Therapie vor, für die RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben. Für Patienten, die einen Therapiewechsel innerhalb der Basistherapie, nach einem Jahr Vorbehandlung, erhalten haben, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Es liegen keine auswertbaren Daten hinsichtlich eines Therapiewechsels bei Patienten vor, die einen vollständigen und angemessenen Zyklus von weniger als 12 Monaten erhalten haben. Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Entscheidung zum Zeitpunkt und der therapeutischen Konsequenz ist die Auswirkung des statistisch signifikanten Vorteils in einer Teilpopulation auf Gesamtgruppe nicht abschätzbar. Der Zusatznutzen von Fingolimod in der Kategorie Morbidität ist somit 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 sowohl für die Patientengruppe, „RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben“ als auch für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus von mind. 1 Jahr mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben, 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

Es zeigten sich in keiner der Patientengruppen hinsichtlich der Gesamtraten *UE*, *SUE* und *Therapieabbrüchen wegen UE* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *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.

Die Aussagekraft der Auswertungen zu den spezifischen Nebenwirkungen in der Patientengruppe „Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus von mind. 1 Jahr mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben“ ist limitiert durch die geringe Größe der relevanten Teilpopulation. Da die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen aufgrund der geringen Fallzahl in der Patientengruppe unpräzise sind, können über diese keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens getroffen werden, sodass sich kein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod gegenüber IFN- $\beta$  ableitbar ist.

Patientengruppe, „RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN-beta erhalten haben“

### *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- $\beta$  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 einer IFN- $\beta$  Weiterbehandlung. Unter Fingolimod wurden keine grippeähnlichen Symptome erfasst, während unter IFN- $\beta$  1a bei 28,6 % der Patienten eine grippeähnliche Erkrankung auftrat (0,03 [0,00; 0,51];  $p < 0,001$ ).

### *Obstipation*

Unter Fingolimod trat eine Obstipation bei 4 Patienten (7,4%) auf während unter IFN- $\beta$  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 zu Ungunsten von Fingolimod, jedoch kann aufgrund der geringen Ereigniszahlen ein nur geringfügiger Effekt nicht ausgeschlossen werden.

### FAZIT Nebenwirkungen:

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen können keine Aussagen hinsichtlich eines größeren Schadens oder eines Zusatznutzens für Fingolimod abgeleitet werden. Der statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt „grippeähnliche Ereignisse“ ist ausschließlich in der Teilpopulation (Patienten, die eine Vorbehandlung von weniger als 1 Jahr mit IFN- $\beta$  erhalten haben) vorhanden und lässt sich nicht auf die gesamte Teilpopulation a) übertragen. Der Zusatznutzen wird daher als nicht belegt eingestuft.

### Gesamtfazit:

Durch die Änderung des Anwendungsgebietes von Fingolimod entfällt die Konkretisierung des Ein-Jahres-Zeitraums als verbindliche Vorgabe für eine vollständige Vorbehandlung.

Bei der Bewertung der vorliegenden Daten kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass diese Daten nicht geeignet sind, ausreichende Näherungen und valide Aussagen zur beschriebenen Patientengruppe a) zu liefern. Die Daten im Dossier, die Ergebnisse aus dem Nutzenbewertungsverfahren vom 1. Oktober 2015 als auch aus den eingereichten Analysen aus dem Stellungnahmeverfahren sind mit zu großen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die gesamte Patientengruppe a) und auf die deutsche Versorgungsrealität behaftet und daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN- $\beta$  1a oder 1b oder Glatirameracetat, Umstellung der Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der Therapie) abzuleiten. Diese Unsicherheit bei der Übertragbarkeit betreffen die Dauer und Art der Vortherapie, den Zeitpunkt der Feststellung der Schwere und Aktivität der Erkrankung und die Entscheidungskriterien für einen Therapiewechsel. Daten zu Patienten, für die ein Therapiewechsel indiziert war, liegen nicht vor bzw. zeigen keinen Zusatznutzen. Der G-BA geht davon aus, dass diese Option für

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit hochaktiver Erkrankung bei vollständiger Vortherapie die in der Versorgung relevante Option darstellt. Insbesondere erfolgt in der TRANSFORMS-Studie die Auswahl der Therapieoption, die Berücksichtigung der Vortherapie in Dauer und Art sowie der Zeitpunkt der Therapieumstellung nicht patientenindividuell, Angaben zu Entscheidungskriterien liegen nicht vor. Es lassen sich daher aus den bewerteten Daten keine Aussagen für einen Zusatznutzen ableiten.

Zudem erlauben die Daten keine Aussagen zu einem Vergleich einer Therapieumstellung auf Fingolimod gegenüber einer Therapieumstellung auf Glatirameracetat bei INF- $\beta$  vorbehandelten Patienten.

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 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.

Der G-BA weist auch darauf hin, dass die TRANSFORMS-Studie bereits im Jahr 2006 gestartet wurde und bis 2011 abgeschlossen wurde. Die TRANSFORMS-Studie war trotz der bereits in den vorangegangenen G-BA-Beschlüssen zu Fingolimod von 2011 und 2015 beschriebenen Limitationen und fehlender Aussagekraft insbesondere für die Patientengruppe mit vollständiger und angemessener Vortherapie auch für diesen Beschluss die einzige relevante Datengrundlage. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Zeitraum 2011 bis 2016 keine für die Zusatznutzenbewertung von Fingolimod relevanten neuen Studien unternommen und vorgelegt.

Zusammengenommen ist für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, und für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt, in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität und zu Nebenwirkungen der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die angemessene Therapieform ist

Es liegen keine Daten hinsichtlich eines Vergleiches gegenüber einer patientenindividuellen Eskalationstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung vor. Ein Zusatznutzen für Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.



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

Bei der Angabe der Patientenzahlen werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt. Bei der Zielpopulation handelt es sich um Patienten die eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit INF- $\beta$  (siehe auch Beschluss vom 1. Oktober 2015, Patientenpopulation a)) oder mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie (siehe Beschluss vom 18. Dezember 2014, Patientenpopulation a)) erhalten haben.

Durch die Änderung des Anwendungsgebietes unter Berücksichtigung der Revision der McDonald-Kriterien sind jedoch nunmehr auch Patienten für Fingolimod indiziert, die eine subklinische Krankheitsaktivität aufweisen. Zudem kann von einer Vollständigkeit eines Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie bereits vor Ablauf eines Jahres ausgegangen werden. Der pharmazeutische Unternehmer leitet aufgrund der Angabe der EMA, dass sich durch die Neuformulierung des Anwendungsgebietes eine Zunahme der Zielpopulation um 2 % ergibt, eine entsprechende Zunahme der Zielpopulation ab. Die Aussage der EMA bezieht sich jedoch auf die Teilnehmer der Zulassungsstudien. Diese mussten für den Studieneinschluss noch das Kriterium der klinischen Krankheitsaktivität erfüllt haben. Somit ist die aus den Studienpopulationen abgeleitete Zunahme der Zielpopulationen vermutlich nicht repräsentativ für den Versorgungsalltag und stellt möglicherweise eine Unterschätzung dar.

## 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<sup>®</sup> (Wirkstoff: Fingolimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2016):

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

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

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

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

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

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

##### Kosten der Arzneimittel:

##### Behandlungsdauer:

Fingolimod: Die empfohlene Dosierung von Gilenya ist die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg.

Interferon-beta 1a: Es stehen unterschiedliche Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a zur Verfügung (z.B. Rebif<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>). Für die Kostendarstellung wird die Fachinformation von Avonex<sup>®</sup> (Interferon-beta 1a als intramuskuläre Injektion) zu Grunde gelegt. Die empfohlene Dosis für die Behandlung der schubförmigen MS beträgt 30 µg als einmal wöchentliche intramuskuläre Injektion.

Interferon-beta 1b: Die Kostendarstellung basiert auf den Angaben zu Extavia<sup>®</sup>. Die empfohlene Dosis für die Behandlung der schubförmigen MS beträgt 250 µg als alle zwei Tage als subkutane Injektion.

Glatirameracetat: Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen beträgt 20 mg Glatirameracetat (entsprechend einer Fertigspritze), angewendet als einmal tägliche subkutane Injektion.

Alemtuzumab: Die empfohlene Dosis von LEMTRADA beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion in 2 Behandlungsphasen:

- Behandlungsphase im ersten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)
- Behandlungsphase im zweiten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase.

Natalizumab: TYSABRI 300 mg wird einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. (*Erwachsene*)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fingolimod	kontinuierlich, 1x tgl.	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glatirameracetat	kontinuierlich, 1x tgl.	kontinuierlich	365
Interferon-beta 1a	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Interferon-beta 1a	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	182,5
Für Patienten, für die eine Therapieeskalation in Frage kommt			
Natalizumab	1 x 300 mg alle 4 Wochen	kontinuierlich	13
Alemtuzumab	1. Jahr: 5 (aufeinanderfolg. Tage) x 12 mg/ Tag 2. Jahr: 3 (aufeinanderfolg. Tage) x 12 mg/ Tag	zyklisch	1. Jahr: 5 2. Jahr: 3

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fingolimod	0,5 mg	98 Hartkapseln	365 Hartkapseln
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glatirameracetat <sup>6</sup>	20 mg	90 Fertigspritzen s.c.	365 Fertigspritzen
Interferon-beta 1a <sup>7</sup>	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Injektionen
Interferon-beta 1a <sup>8</sup>	250 µg	45 Durchstechflaschen	182,5 Injektionen
Für Patienten, für die eine Therapieeskalation in Frage kommt			
Natalizumab <sup>9</sup>	300 mg	1 Flasche	13 Flaschen
Alemtuzumab <sup>10</sup>	12 mg	1 Flasche	1. Jahr: 5 Flaschen 2. Jahr: 3 Flaschen

<sup>6</sup> z.B: Copaxone®

<sup>7</sup> z.B. Avonex®

<sup>8</sup> z.B. Extavia®

<sup>9</sup> Tysabri®

<sup>10</sup> Lemtrada®

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fingolimod	6 063,25 € <sup>11</sup>	6 061,48 € [1,77 € <sup>12</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glatirameracetat	4 573,85 €	4 296,71 € [1,77 € <sup>12</sup> ; 275,37 € <sup>13</sup> ]
Interferon-beta 1a	5 112,60 €	4 639,47 € [1,77 € <sup>12</sup> ; 471,36 € <sup>13</sup> ]
Interferon-beta 1a	4 140,11 €	3 938,48 € [1,77 € <sup>12</sup> ; 199,86 € <sup>13</sup> ]
Für Patienten, für die eine Therapieeskalation in Frage kommt		
Natalizumab	2 153,27 €	2 031,80 € [1,77 € <sup>12</sup> ; 119,70 € <sup>13</sup> ]
Alemtuzumab	10 653,50 €	10 046,58 € [1,77 € <sup>12</sup> ; 605,15 € <sup>13</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

### 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.

<sup>11</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

#### 4.     **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 und 22. September 2015 über die zweckmäßige Vergleichstherapie beraten und diese festgelegt.

Die Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) mit finaler Festlegung des Wortlauts des Anwendungsgebietes erfolgte am 24. September 2015.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. November 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 23. November 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. November 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. Februar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2016 statt.

Mit Schreiben vom 12. April 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. April 2016 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 10. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. April 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2016 12. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. April 2016 3. Mai 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. Mai 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken