

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: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig- remittierender Multipler Sklerose)

Vom 20. Juni 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fingolimod (Gilenya®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4 Therapiekosten	18
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 folgenden 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

Der Wirkstoff Fingolimod wurde am 15. April 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 22. November 2018 hat Fingolimod für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 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 fristgerecht am 19. Dezember 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Fingolimod mit dem neuen Anwendungsgebiet „für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2019 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 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 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fingolimod (Gilenya®) gemäß Fachinformation

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

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

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 dagegensprechen.

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. Zur Behandlung der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose bei Kindern und Jugendlichen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Azathioprin, Glatirameracetat, Interferon beta-1a und Interferon beta-1b. Die Zulassungen und Fachinformationen sind zu berücksichtigen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose (erwachsene Patienten) liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
 - Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
 - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
 - Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 18. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet)
 - Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018, 21. Juni 2018
 - Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
 - Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
 - Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Fingolimod ist zugelassen für die Behandlung der hochaktiven bzw. rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose. Dabei sind Patienten umfasst, die therapienaiv oder vorbehandelt sind.

Als Basistherapeutika werden im vorliegenden Anwendungsgebiet Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, erachtet. Sofern das eingesetzte Basistherapeutikum nicht mehr ausreichend wirksam ist, ist für Kinder und Jugendliche mit hochaktiver Erkrankung ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika möglich.

Demnach wurden für die Patientengruppen a2 (Kinder und Jugendliche mit einer hochaktiven Erkrankung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist) und b1 (Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben) die Wirkstoffe Interferon beta-1a, Interferon beta-1b und Glatirameracetat als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, bestimmt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit hochaktiver oder rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, bei denen die Basistherapeutika nicht mehr ausreichen und für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist, besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in den Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln: Obgleich der Wirkstoff Natalizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen ist, wird dieser bei Kindern und Jugendlichen als Eskalationstherapie empfohlen.

Folglich wurde für die Patientengruppen a1 (Kinder und Jugendliche mit einer hochaktiven Erkrankung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist) und b2 (Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, die bereits eine krankheitsmodifizierende Therapie erhielten) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bestimmt. Natalizumab wird dabei als geeigneter Komparator erachtet.

Azathioprin ist aufgrund der Zulassung nur für eine eingeschränkte Teilpopulation der vom Anwendungsgebiet von Fingolimod umfassten Patientenpopulation angezeigt. Azathioprin ist zugelassen für die schubförmige Multiple Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Azathioprin kommt aufgrund des Anwendungsgebietes, der fehlenden Evidenz und des therapeutischen Stellenwertes als Reservepräparat in der Behandlung der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiple Sklerose vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationswegen (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 den 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 für erwachsene Patienten zum Vergleich der Fertigarzneimittel Rebif® (Interferon beta-1a, s.c.) und Avonex® (Interferon beta-1a, i.m.) wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in dem Ausmaß einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der

Behinderungsprogression“ konnte bei Erwachsenen bislang kein Unterschied zugunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie und bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose indiziert. 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 und die trotz Behandlung mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Dabei sind die mit der Therapie verbundenen potentiellen schwerwiegenden Nebenwirkungen sorgfältig und patientenindividuell mit der Schwere der Erkrankung und den potentiellen positiven Effekten abzuwägen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fingolimod wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zu Patientengruppe a1): (hochaktive RRMS, Eskalationstherapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Behandlung vorbehandelter Kinder und Jugendliche mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist, wurden keine Daten vorgelegt. Demzufolge lassen sich für diese Patientengruppe keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zu Patientengruppe a2): (hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie mit Interferon beta-1a zur Behandlung vorbehandelter Kinder und Jugendliche mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PARADIGMS vor.

Die PARADIGMS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie, die Fingolimod mit Interferon beta-1a (intramuskulär (i. m.) appliziert) bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit RRMS vergleicht.

In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche (≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre), die ≥ 1 Schub im letzten Jahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder ≥ 1 Gd-Läsion innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 5,5 hatten.

Insgesamt wurden 215 Kinder und Jugendliche randomisiert und einer Behandlung mit Fingolimod (N = 107) oder Interferon beta-1a (N = 108) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region (Ost-, Westeuropa, Mittel- und Südamerika, Nordamerika, Australien) und Pubertätsstatus (vorpubertär, pubertär). Die Studiendauer der verblindeten Phase umfasste eine flexible Dauer von bis zu maximal 24 Monaten. Die mediane Behandlungszeit im Fingolimod-Arm betrug 20 Monate und die im Interferon beta-1a-Arm 18 Monate. Nach dem Ende der verblindeten Phase der Studie konnten die Kinder und Jugendlichen innerhalb einer offenen Extensionsphase (bis zu 5 Jahren) auf eine Therapie mit Fingolimod wechseln bzw. diese weiterführen. Die Extensionsphase der Studie läuft derzeit noch. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert ausschließlich auf Daten aus der verblindeten Phase der Studie.

Relevante Patientenpopulation

Die Patientenpopulation a2) umfasst Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist. Diese Patienten stellen eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie dar. Bei der Operationalisierung der

entsprechenden Patientengruppe ist u.a. das Kriterium „Wechsel der Basistherapie“ zu berücksichtigen, was seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht erfolgte.

Dieses Vorgehen führte dazu, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisierten Teilpopulation etwa 70 % der Kinder und Jugendlichen bereits vor Studienbeginn eine Interferon beta-1a Therapie erhielten, unter der sie eine hochaktive RRMS zeigten. Für diese Patienten ist das Kriterium „Wechsel innerhalb der Basistherapeutika“ bei Einschluss in den Vergleichsarm der Studie nicht erfüllt, da sie innerhalb der Studie die (offensichtlich inadäquate) Interferon beta-1a Therapie fortsetzten. Diese Fortsetzung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergänzend legte der pharmazeutische Unternehmer zu der von ihm operationalisierten Teilpopulation jedoch auch Subgruppenanalysen vor, in denen nach Art der Vortherapie (Interferon beta-1a vs. Interferon beta-1b vs. Glatirameracetat) unterteilt wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Subgruppendaten der mit Interferon beta-1b und Glatirameracetat vorbehandelten Kinder und Jugendlichen herangezogen, da für diese Population ein Wechsel innerhalb der Basistherapie stattgefunden hat. Diese für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen umfasst 9 Patienten unter der Therapie mit Fingolimod und 11 Patienten unter einer Therapie mit Interferon beta-1a. Die Kinder und Jugendlichen waren im Mittel 15 bis 16 Jahre alt. Der mediane EDSS-Wert lag zu Studienbeginn im Fingolimod-Arm bei 2,0 und im Interferon beta-1a-Arm bei 1,5. Im Mittel hatten die Kinder und Jugendlichen im Jahr vor Studienbeginn 1,7 (Fingolimod-Arm) bzw. 1,5 Schübe (Interferon beta-1a-Arm). Insgesamt sind die Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahlen hinreichend ausgeglichen. Ein wesentlicher Unterschied besteht lediglich beim Geschlechterverhältnis: Während im Fingolimod-Arm alle Kinder und Jugendlichen weiblich waren, war im Interferon beta-1a-Arm der Studie lediglich ein Drittel der Kinder und Jugendlichen weiblich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der verblindeten Phase der PARADIGMS-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe werden 2 Operationalisierungen herangezogen (jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub). Bei beiden Operationalisierungen zeigt sich eine Effektschätzung zugunsten von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a. Jedoch zeigt sich nur in dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Fingolimod im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon beta-1a. Angaben zur medianen Zeit bis zum ersten bestätigten Schub liegen für beide Behandlungsarme nicht vor. Im Endpunkt „jährliche Rate bestätigter Schübe“ zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Anzahl der jährlichen Schübe, wobei diese für die Beurteilung der Krankheitsschübe von hoher Bedeutung für die Patienten ist. Daher kann das Ausmaß des Vorteils in der „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ nicht quantifiziert werden.

Insgesamt wird jedoch für den Endpunkt Krankheitsschübe auf Basis der „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein Vorteil von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a abgeleitet.

Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)

Zur Beurteilung der bestätigten Veränderung der Behinderung werden die Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression sowie bestätigte Verbesserung der Behinderung herangezogen. Für beide Operationalisierungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Therapie mit Fingolimod im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon beta-1a abgeleitet werden kann.

Lebensqualität

PedsQL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den PedsQL erhoben. Der PedsQL ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Für die Nutzenbewertung werden die stetigen Analysen des Gesamtscores zum PedsQL herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a für die über die Teilpopulation nach Vorbehandlung gepoolte Mittelwertdifferenz. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde anhand der Effektschätzungen Hedges'g geschätzt. Die Berechnung zeigt für den Effektschätzer einen Effekt in der Größenordnung 1 Standardabweichung (Hedges'g: 0,97 [-0,02; 1,96]). Aufgrund der geringen Fallzahl sind jedoch die Schätzungen für das 95 %-Konfidenzintervall unsicher und in Bezug auf die statistische Signifikanz nicht konsistent zum Ergebnis zur Mittelwertdifferenz. Das Konfidenzintervall ist für die Abschätzung der Relevanz des Effekts daher nicht verwertbar. Aufgrund der beschriebenen Größe des Effekts (ca. 1 Standardabweichung) wird für diesen Endpunkt in der vorliegenden speziellen Datensituation dennoch ein Vorteil für die Therapie mit Fingolimod gegenüber einer Interferon beta-1a-Therapie im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet, der in seinem Ausmaß aufgrund der unklaren klinischen Relevanz nicht quantifizierbar ist.

Nebenwirkungen

Die Anzahl an SUEs und Therapieabbrüchen wegen UEs war in beiden Behandlungsarmen gering. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl können jedoch keine belastbaren Aussagen zum Schadenspotential abgeleitet werden, sodass sich anhand der vorliegenden Daten kein Vor- oder Nachteil für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ableiten lässt.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie PARADIGMS zugrunde, in der Fingolimod mit Interferon beta-1a (intramuskulär appliziert) bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose verglichen wurde. Die Patientenpopulation a2) umfasst Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist. Diese Patienten stellen eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie dar.

Im Morbiditätsendpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ zeigt sich für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Fingolimod im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon beta-1a. Dieser statistisch signifikante Vorteil spiegelt sich jedoch nicht in der jährlichen Schubrate wider. Aussagen über eine Reduktion der Gesamtanzahl der Schübe können somit nicht getroffen werden. Demzufolge lässt sich der Vorteil für Fingolimod allein auf Basis der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub im Ausmaß nicht quantifizieren.

In der Veränderung der Behinderung zwischen Baseline und Studienende ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a. Die Beurteilung der klinischen Relevanz dieses statistisch signifikanten Vorteils ist jedoch mit einer Unsicherheit behaftet, sodass der Vorteil im Ausmaß nicht quantifiziert werden kann.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen lassen sich weder Vor- noch Nachteile für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ableiten. Vor dem Hintergrund der geringen Patientenzahlen, die dieser Bewertung zugrunde lagen, ist das Schadenspotential von Fingolimod jedoch nicht abschließend beurteilbar.

Der statistisch signifikante Effekte zugunsten von Fingolimod in dem Morbiditätspunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und der Lebensqualität werden im Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft. Darüber hinaus lässt sich das Schadenspotential von Fingolimod auf Basis der geringen Patientenzahlen nicht abschließend beurteilen.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung waren jedoch nur die vorbehandelten Kinder und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose relevant, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist. Dies hatte zur Folge, dass von den insgesamt 215 Kindern und Jugendlichen, welche in die Studie PARADIGMS eingeschlossen wurden, nur 20 Patienten (9 Patienten im Fingolimod-Arm und 11 Patienten im Interferon beta-1a-Arm) für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst somit eine sehr geringe Patientenzahl, weshalb die Aussagekraft der vorliegenden Daten insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet ist.

Vor diesem Hintergrund erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

Zu Patientengruppe b1): (rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie mit Interferon beta-1a zur Behandlung therapienaiver Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PARADIGMS vor.

Angaben zu den Studiencharakteristika werden unter „Zu Patientengruppe a2)“ ausgeführt.

Relevante Patientenpopulation

Die Patientenpopulation b1) umfasst Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierte Therapie erhalten haben.

Diese Patienten stellen eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie dar. Ein Abgrenzungskriterium zwischen der hochaktiven schubförmig-remittierenden Multiplen

Sklerose und der für diese Teilpopulation relevanten rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerosen stellt die Behinderungsprogression dar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden daher seitens des pharmazeutischen Unternehmers Auswertungen für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose nachgereicht, bei denen in den vorhergehenden zwölf Monaten zu Studieneinschluss mindestens zwei Schübe und mindestens eine Gd-Läsion auftraten. Zudem mussten die Kinder und Jugendlichen zu Studieneinschluss eine Behinderungsprogression aufweisen, welche über einen EDSS-Wert von ≥ 1 operationalisiert wurde. Auch wenn diese Operationalisierung keine Rückschlüsse dahingehend erlaubt, ob die Behinderungsprogression zu Studieneinschluss jeweils in den letzten zwölf Monaten (als Folge der Schübe) aufgetreten ist, wird die vorgelegte Operationalisierung zur Definition der zu bewertenden Teilpopulation als hinreichende Annäherung betrachtet. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch Patienten in die Auswertung eingingen, die keine Behinderungsprogression in den vorangegangenen zwölf Monaten vor Studienbeginn hatten und somit nicht vollumfänglich dem Anwendungsgebiet entsprechen.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 17 Patienten unter der Therapie mit Fingolimod und 12 Patienten unter einer Therapie mit Interferon beta-1a. Die Kinder und Jugendlichen waren im Mittel 15 Jahre alt. Der mediane EDSS-Wert lag zu Studienbeginn in beiden Armen bei 2,0. Im Mittel hatten die Kinder und Jugendlichen im Jahr vor Studienbeginn 2,5 (Fingolimod-Arm) bzw. 2,2 Schübe (Interferon beta-1a-Arm).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der verblindeten Phase der PARADIGMS-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)

Zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe werden 2 Operationalisierungen herangezogen (jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub). Bei beiden Operationalisierungen zeigt sich eine Effektschätzung zugunsten von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a. Jedoch zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a nur in der „jährlichen Rate bestätigter Schübe“.

Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)

Zur Beurteilung der bestätigten Veränderung der Behinderung werden die Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression sowie bestätigte Verbesserung der Behinderung herangezogen. Während sich für die bestätigte Behinderungsprogression kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, zeigt sich für die Verbesserung der Behinderung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a.

Lebensqualität

PedsQL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über den PedsQL erhoben. Der PedsQL ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil

für die Therapie mit Fingolimod im Vergleich zu einer Therapie mit Interferon beta-1a abgeleitet werden kann.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Therapieabbrüche wegen UE traten nicht auf. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl können jedoch keine belastbaren Aussagen zum Schadenspotential abgeleitet werden, sodass sich anhand der vorliegenden Daten kein Vor- oder Nachteil für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ableiten lässt.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie PARADIGMS zugrunde, in der Fingolimod mit Interferon beta-1a (intramuskulär appliziert) bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose verglichen wurde. Die Patientenpopulation b1) umfasst therapienaive Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender 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. Diese Patienten stellen eine Teilpopulation der PARADIGMS-Studie dar.

Im Morbiditätsendpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ zeigt sich in der jährlichen Schubrate ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Therapie mit Fingolimod gegenüber einer Interferon beta-1a-Therapie. In der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Morbiditätsendpunkt „Veränderung der Behinderung“ zwischen Baseline und Studienende zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Behinderung zugunsten von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a. In der Behinderungsprogression ergeben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Vor dem Hintergrund, dass nicht mit ausreichender Sicherheit belegt ist, dass die Behinderungsprogression bei den eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen innerhalb der vorangegangenen zwölf Monate aufgetreten ist und diese damit der Zielpopulation vollumfänglich entsprechen, bestehen Unsicherheiten in dem Ausmaß, dass die Vorteile in den Endpunkten „jährliche Schubrate“ und „Verbesserung der Behinderung“ nicht abschließend beurteilt werden können. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist somit für die relevante Zielpopulation nicht quantifizierbar.

In den Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und Interferon beta-1a.

Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Fingolimod in den Morbiditätsendpunkten „jährliche Schubrate“ und „Verbesserung der Behinderung“ sind im Ausmaß aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifizierbar. Ferner konnte nicht belegt werden, dass durch die Behandlung mit Fingolimod die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen positiv beeinflusst wird. Darüber hinaus lässt sich das Schadenspotential von Fingolimod auf Basis der geringen Patientenzahlen nicht abschließend beurteilen. Daraus folgt, dass die Vorteile von Fingolimod auf Basis der vorgelegten Daten insgesamt nicht quantifiziert werden können.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Für die vorliegende Nutzenbewertung waren jedoch nur die therapienaiven Kinder und Jugendlichen (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose relevant. Dies hatte zur Folge, dass von den insgesamt 215 Kindern und Jugendlichen, welche in die Studie PARADIGMS eingeschlossen wurden, nur 29 Patienten (17 Patienten im Fingolimod-Arm und 12 Patienten im Interferon beta-1a-Arm) für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst somit eine sehr geringe Patientenzahl, weshalb die Aussagekraft der vorliegenden Daten insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet ist.

Vor diesem Hintergrund erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

Zu Patientengruppe b2): (rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie liegen keine relevanten Daten vor. Die Studie PARADIGMS kann zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden, da alle eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen im Vergleichsarm der Studie unabhängig von der Vortherapie Interferon beta-1a erhalten haben. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nicht umgesetzt. Obgleich der Wirkstoff Natalizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen ist, hätte dieser als Eskalationstherapie im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als Komparator eingesetzt werden müssen.

Demzufolge lassen sich für diese Patientengruppe keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Fingolimod. Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Fingolimod umfasst ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren mit RRMS und lautet: „Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 und < 18 Jahren bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT“.

In der Bewertung wurde eine Unterteilung in folgende Patientengruppen vorgenommen:

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

- a2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist;
- b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben;
- b2) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT trotz krankheitsmodifizierender Therapie.

Zu Patientengruppe a1):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes vom G-BA bestimmt.

Für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist, legt der pharmazeutische Unternehmer keine relevanten Daten von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe a2):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) vom G-BA bestimmt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Morbiditätskategorie „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und der Lebensqualität. Beide Vorteile sind im Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl, die der Bewertung zugrunde lag, sind die Aussagen insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet, sodass die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist, liegt daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a vor.

Zu Patientengruppe b1):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) vom G-BA bestimmt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätspunkten „jährliche Schubrate“ und „Verbesserung der Behinderung“. Vor dem Hintergrund, dass nicht mit ausreichender Sicherheit belegt ist, dass die Behinderungsprogression bei den eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen innerhalb der vorangegangenen zwölf Monate aufgetreten ist und diese damit der Zielpopulation vollumfänglich entsprechen, bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass die Vorteile für die relevante Zielpopulation nicht

quantifiziert werden können. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl, die der Bewertung zugrunde lag, sind die Aussagen insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet, sodass die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Für Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, liegt daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a vor.

Zu Patientengruppe b2):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes vom G-BA bestimmt.

Für Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine relevanten Daten von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

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

Die Angaben zur Anzahl der Patienten entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3B des Dossiers (für Patientenpopulation a1 und a2) bzw. ergänzend seiner schriftlichen Stellungnahme (für Patientenpopulation b1 und b2).

Als Ausgangsbasis für alle vier Patientengruppen insgesamt ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 406 (Anzahl der Kinder ab einem Alter von 10 Jahren mit mindestens einer Verordnung für krankheitsmodifizierende MS-Therapien im Jahr 2017) bis 1420 (Prävalenz der MS auf Basis bundesweiter krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten) pädiatrische Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose in der GKV. Auf Basis der ausgewiesenen Untergrenze und Obergrenze berechnet der pharmazeutische Unternehmer einen Mittelwert von insgesamt 913 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Anschließend leitet der pharmazeutische Unternehmer die Patientenzahlen für die einzelnen Teilpopulationen ab und stützt sich dabei insbesondere auf die Anteilswerte der Studie PARADIGMS.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind auf Grundlage der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers und der wesentlichen eingereichten Quelle nicht nachvollziehbar und somit auch nicht bewertbar. Als wesentliche Datenbasis verwendet der pharmazeutische Unternehmer eine Analyse der Firma Insight Health aus dem Jahr 2017, welche auf eingelösten GKV-Verordnungen basiert. In der aufgeführten Quelle der Firma Insight Health findet sich lediglich eine Ergebnistabelle. Es fehlen hingegen Informationen zum methodischen Vorgehen (u.a. Angaben zur Datengenerierung, zur Zusammensetzung der Stichprobe, zur Repräsentativität sowie zur Beschreibung und Definition der Aufgreifkriterien). Zudem sind der Quelle keine Angaben zur Hochrechnung auf alle bundesweiten Verordnungen zu entnehmen.

Für andere vom pharmazeutischen Unternehmer verwendete Quellen sind die ausgewiesenen Werte nicht auffindbar. Darüber hinaus ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

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: 2. Mai 2019):

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

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2019).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fingolimod	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1) und b2)				
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			
Patientenpopulation a2) und b1)				
Interferon beta-1a	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52
Interferon beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Glatirameracetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Bei Fingolimod variiert die Dosierung für Kinder und Jugendliche (ab dem Alter von 10 Jahren) abhängig vom Körpergewicht: Kinder und Jugendliche ≤ 40 kg KG erhalten 1 x täglich 0,25 mg, ab 40 kg KG wird 1 x täglich 0,5 mg dosiert.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergesichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (das durchschnittliche Körpergewicht von 10-jährigen beträgt 37,6 kg und von 17-jährigen 67 kg).²

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a werden für Kinder und Jugendliche in der Fachinformation keine konkreten Dosisempfehlungen gegeben, sodass für die Kostenberechnung auf die Dosisempfehlungen für Erwachsene abgestellt wird.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=31629795&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=29298335

Der Wirkstoff Interferon beta-1b sollte gemäß Fachinformation bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Die Gabe von Glatirameracetat wird für Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 10 und < 12 Jahren nicht empfohlen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fingolimod	0,25 mg - 0,5 mg	0,25 mg - 0,5 mg	1 x 0,25 mg - 1 x 0,5 mg	365	365 x 0,25 mg - 365 x 0,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1) und b2)					
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation a2) und b1)					
Interferon beta-1a	30 µg	30 µg	1 x 30 µg	52	52 x 30 µg
Interferon beta-1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Glatirameracetat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	265	365 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fingolimod 0,25 mg	28 HKP	931,41 €	1,77 €	50,96 €	878,68 €
Fingolimod 0,5 mg	98 HKP	6.303,61 €	1,77 €	356,73 €	5.945,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Interferon beta-1a	4 PEN	1.781,88 €	1,77 €	246,77 €	1.533,34 €
Interferon beta-1b	42 PLI	3.936,51 €	1,77 €	245,85 €	3.688,89 €
Glatirameracetat	90 FER	3.400,69 €	1,77 €	163,66 €	3.235,26 €
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; HKP = Hartkapseln; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PLI = Pulver Und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Januar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 19. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fingolimod beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 2018 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 28. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2019 statt.

Mit Schreiben vom 6. Mai 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Mai 2019 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 12. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Bauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2019 22. Mai 2019 5. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken