



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

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

Fingolimod

Vom 20. Juni 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten.....	22
4.	Verfahrensablauf.....	22
5.	Beschluss.....	24
6.	Anhang.....	38
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
B.	Bewertungsverfahren	46
1.	Bewertungsgrundlagen.....	46
2.	Bewertungsentscheidung.....	46
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2	Nutzenbewertung.....	46
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	46
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	46
2.2.4	Therapiekosten.....	46
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	47
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	55
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
5.1	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	57
5.2	Stellungnahme: Celgene GmbH.....	87

5.3	Stellungnahme: Merck Serono GmbH.....	98
5.4	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	107
5.5	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	113
5.6	Stellungnahme: Biogen GmbH.....	118
5.7	Stellungnahme: Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter.....	126
5.8	Stellungnahme: Dr. Klaus Gehring.....	130
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
5.10	Stellungnahme: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).....	144
5.11	Stellungnahme: Universitätsklinik Dresden	150
D.	Anlagen.....	156
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	156
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	171

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt 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-Taxe (Lauer-Taxe) 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-1 b 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-1 b oder Glatirameracetat (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) vom G-BA bestimmt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten „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 aufgelösten 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 Körpergewichtes 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.

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

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de/oow_a921-install/servlet/oow_a/aw_92/dboow_asys921.xw/devkit/xwd_init?qbe.isqbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=31629795&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=29298335

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 Fertigen; 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 Beauftragung 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

5. Beschluss

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 16.09.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Fingolimod

Beschluss vom: 20. Juni 2019

In Kraft getreten am: 20. Juni 2019

BAnz AT 30.09.2019 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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:

Studie PARADIGMS⁴: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-mortalität	9	0 (0)	11	0 (0)	n. b.

Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	
Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
Jährliche Rate bestätigter Schübe	9	4 / k. A.	k. A.	11	19 / k. A.	k. A.	Rate Ratio 0,33 [0,08; 1,35] 0,123 ^b

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-87) und dem Addendum (A19-42), sofern nicht anders indiziert.

⁴ Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (nicht Interferon beta-1a) und für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist.

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^c	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^c	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	9	k. A. 2 (22)	11	k. A. 7 (64)	HR = 0,18 [0,03; 0,95] 0,043 ^b
Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^e
Bestätigte Progression	9	2 (22)	11	1 (9)	RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483
Bestätigte Verbesserung	9	2 (22)	11	2 (18)	RR = 1,23 [0,24; 6,22] 0,802

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^g	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^g	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
PedsQL, Gesamtscore ^h (patientenberichtet)	9	k. A.	k. A.	10	k. A.	k. A.	14,62 [2,50; 26,73] 0,018 ^b

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^e
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)	11	11 (100)	–
SUEs	9	2 (22)	11	1 (9)	RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)	11	1 (9)	RR = 0,44 [0,02; 9,11] 0,557 ^{i, j}
Spezifische UE					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9	7 (78)	11	7 (64)	RR = 1,24 [0,70; 2,21] 0,459
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	9	0 (0)	11	3 (43)	RR = 0,19 [0,01; 3,03] 0,129 ^{i, j}
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	1 (9)	RR = 1,22 [0,09; 16,93] 0,967 ⁱ
Herz-erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	0 (0)	RR = 3,60 [0,16; 79,01] 0,340 ⁱ

- a) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) sowie die Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren; Beobachtungsdauer in Jahren als Offset.
- b) Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode.
- c) Berechnung des IQWiG.
- d) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Cox-Proportional Hazards-Modell mit Behandlung, Vortherapie und Behandlung x Vortherapie.
- e) Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode.
- f) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g) Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung a2; ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung.
- h) Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.
- i) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).
- j) Effekt der mit Glatirameracetat vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS. Für mit IFN-β 1b vorbehandelte Kinder und Jugendliche sind keine Ereignisse aufgetreten.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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:

Studie PARADIGMS⁵: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt-mortalität	17	0 (0)	12	0 (0)	n. b.

Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits-schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	
Krankheitsschübe (EDSS basiert)							
Jährliche Rate bestätigter Schübe	17	6 / k. A.	0,11 [0,03; 0,49]	12	14 / k. A.	0,84 [0,28; 2,53]	Rate Ratio = 0,13 [0,02; 0,93] 0,043
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	17	n. e. 3 (17,6 ^a)		12	n. e. 5 (41,7 ^a)		HR = 0,29 [0,06; 1,46] 0,132

⁵ Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
Bestätigte Progression	17	1 (5,9 ^a)	12	0 (0)	RR = 2,70 [0,10; 49,07] 0,566
Bestätigte Verbesserung	17	9 (52,9 ^a)	12	1 (8,3 ^a)	RR = 6,35 [0,92; 43,74] 0,014

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod ^c			Interferon beta-1a ^c			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
PedsQL, Gesamtscore ^e (patientenberichtet)	17	73,91 (17,05)	7,97 (2,56)	12	78,62 (12,31)	6,28 (3,07)	1,70 [-6,63; 10,02] 0,679

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)	17	14 (82,4)	12	12 (100)	–
SUEs	17	3 (17,7)	12	0 (0)	RR = 5,06 [0,28; 89,71] 0,141
Abbruch wegen UEs	17	0 (0)	12	0 (0)	–
Spezifische UE					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	17	7 (41,2)	12	5 (41,7)	RR = 0,99 [0,41; 2,38] > 0,999
Grippeähnliche Erkrankung	17	1 (5,9)	12	4 (33,3)	RR = 0,18 [0,02; 1,39]

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
(UE, PT)					0,060
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	17	2 (11,8)	12	1 (8,3)	RR = 1,41 [0,14; 13,86] 0,822
Herz-erkrankungen (UE, SOC)	17	1 (5,9)	12	1 (8,3)	RR = 0,71 [0,05; 10,21] 0,913

a) Berechnung des IQWiG.
b) Berechnung des IQWiG, p-Wert mittels unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994; ggf. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden).
c) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
d) ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung.
e) Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.

Verwendete Abkürzungen:
ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n.e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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

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:

ca. 60 bis 230 Patienten

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:

ca. 70 bis 250 Patienten

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:

ca. 40 bis 230 Patienten

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:

ca. 20 bis 130 Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	13.120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19.933,42 €
Interferon beta-1b	16.029,11 €
Glatirameracetat	13.120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11.454,22 € - 22.142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 30. September 2019
BAnz AT 30.09.2019 B2
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fingolimod
(neues Anwendungsgebiet:
Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose)

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 16.09.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Fingolimod gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Fingolimod

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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 Nummer 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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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

Die PDF-DatEI der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

- 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:

Studie PARADIGMS²: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität	9	0 (0)	11	0 (0)	n. b.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-87) und dem Addendum (A19-42), sofern nicht anders indiziert.

² Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS trotz angemessener und vollständiger Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (nicht Interferon beta-1a) und für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist.



Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
----------	------------	--	--	--------------------	--	--	----------------------------

Bestätigte Krankheitsschübe (EDSS basiert)

	N	Anzahl Krankheits-schübe/ Patienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits-schübe/ Patienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d
Jährliche Rate bestätigter Schübe	9	4/k. A.	k. A.	11	19/k. A.	k. A.	Rate Ratio 0,33 [0,08; 1,35] 0,123 ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	9	k. A. 2 (22)		11	k. A. 7 (64)		HR = 0,18 [0,03; 0,95] 0,043 ^b

Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^e
Bestätigte Progression	9	2 (22)	11	1 (9)	RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483
Bestätigte Verbesserung	9	2 (22)	11	2 (18)	RR = 1,23 [0,24; 6,22] 0,802

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^g	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^g	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
PedsQL, Gesamtscore ^h (patientenberichtet)	9	k. A.	k. A.	10	k. A.	k. A.	14,62 [2,50; 26,73] 0,018 ^b

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^e
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)		11	11 (100)		-
SUEs	9	2 (22)		11	1 (9)		RR = 1,90 [0,32; 11,41] 0,483
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)		11	1 (9)		RR = 0,44 [0,02; 9,11] 0,557 ^{i, j}
Spezifische UE							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	9	7 (78)		11	7 (64)		RR = 1,24 [0,70; 2,21] 0,459



Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a
Grippeähnliche Erkrankung (PT)	9	0 (0)	11	3 (43)	RR = 0,19 [0,01; 3,03] 0,129 ^{i, j}
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	1 (9)	RR = 1,22 [0,09; 16,93] 0,967 ⁱ
Herzkrankungen (UE, SOC)	9	1 (11)	11	0 (0)	RR = 3,60 [0,16; 79,01] 0,340 ⁱ

a: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) sowie die Anzahl an Schüben in den letzten zwei Jahren; Beobachtungsdauer in Jahren als Offset.

b: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode.

c: Berechnung des IQWiG.

d: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung „D“ aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers; Cox-Proportional Hazards-Modell mit Behandlung, Vortherapie und Behandlung x Vortherapie.

e: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode.

f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g: Ergebnisse aus Subgruppenanalyse bzgl. der Vortherapie (Glatirameracetat, IFN-β 1a, IFN-β 1b) in der Teilpopulation zu Fragestellung a2; ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung.

h: Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.

i: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).

j: Effekt der mit Glatirameracetat vorbehandelten Kinder und Jugendlichen mit hochaktiver RRMS. Für mit IFN-β 1b vorbehandelte Kinder und Jugendliche sind keine Ereignisse aufgetreten.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorgan-klasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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:

Studie PARADIGMS³: Fingolimod vs. Interferon beta-1a

Mortalität

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität	17	0 (0)	12	0 (0)	n. b.

³ Relevante Teilpopulation der Studie PARADIGMS: Therapienaive Kinder und Jugendliche mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.



Morbidität

Endpunkt	Fingolimod			Interferon beta-1a			Intervention vs. Kontrolle
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>							
	N	Anzahl Krankheits-schübe/ Patienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Anzahl Krankheits- schübe/ Patienten- jahre	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Jährliche Rate bestätigter Schübe	17	6/k. A.	0,11 [0,03; 0,49]	12	14/k. A.	0,84 [0,28; 2,53]	Rate Ratio = 0,13 [0,02; 0,93] 0,043
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	17	n. e. 3 (17,6 ^a)		12	n. e. 5 (41,7 ^a)		HR = 0,29 [0,06; 1,46] 0,132

Bestätigte Veränderung der Behinderung (EDSS basiert)

	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
Bestätigte Progression	17	1 (5,9 ^a)	12	0 (0)	RR = 2,70 [0,10; 49,07] 0,566
Bestätigte Verbesserung	17	9 (52,9 ^a)	12	1 (8,3 ^a)	RR = 6,35 [0,92; 43,74] 0,014

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fingolimod ^c			Interferon beta-1a ^c			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^d
PedsQL, Gesamtscore ^e (patientenberichtet)	17	73,91 (17,05)	7,97 (2,56)	12	78,62 (12,31)	6,28 (3,07)	1,70 [-6,63; 10,02] 0,679

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)	17	14 (82,4)	12	12 (100)	-
SUEs	17	3 (17,7)	12	0 (0)	RR = 5,06 [0,28; 89,71] 0,141
Abbruch wegen UEs	17	0 (0)	12	0 (0)	-
Spezifische UE					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE, SOC)	17	7 (41,2)	12	5 (41,7)	RR = 0,99 [0,41; 2,38] > 0,999



Endpunkt	Fingolimod		Interferon beta-1a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^b
Grippeähnliche Erkrankung (UE, PT)	17	1 (5,9)	12	4 (33,3)	RR = 0,18 [0,02; 1,39] 0,060
Psychiatrische Erkrankungen (UE, SOC)	17	2 (11,8)	12	1 (8,3)	RR = 1,41 [0,14; 13,86] 0,822
Herzkrankungen (UE, SOC)	17	1 (5,9)	12	1 (8,3)	RR = 0,71 [0,05; 10,21] 0,913

a: Berechnung des IQWiG.

b: Berechnung des IQWiG, p-Wert mittels unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994; gegebenenfalls Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden).

c: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: ANCOVA, adjustiert für Baselinewert und mit Behandlung, Vortherapie, Behandlung x Vortherapie, Region, Pubertätsstatus (Tanner Stadien) und Anzahl an Schüben in den letzten zwei Jahren vor Randomisierung.

e: Positive Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zeigen eine Verbesserung an; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Fingolimod.

Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA = Kovarianzanalyse; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HR = Hazard Ratio; IFN-β = Interferon-beta; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; RRMS = schubförmig remittierende multiple Sklerose; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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:

Es wurden keine relevanten Daten vorgelegt.

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

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:

ca. 60 bis 230 Patienten

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:

ca. 70 bis 250 Patienten

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:

ca. 40 bis 230 Patienten

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:

ca. 20 bis 130 Patienten



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 bis 12 Jahren, Kindern mit weniger als 40 kg oder Kindern im Tanner-Stadium < 2 vor. Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11 454,22 € – 22 142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

- 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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11 454,22 € – 22 142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19 933,42 €
Interferon beta-1b	16 029,11 €
Glatirameracetat	13 120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2019)

- 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 signifi-



kanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11 454,22 € – 22 142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Interferon beta-1a	19 933,42 €
Interferon beta-1b	16 029,11 €
Glatirameracetat	13 120,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fingolimod	11 454,22 € – 22 142,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Fingolimod eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Mai 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Multiple Sklerose, pädiatrische Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fingolimod
 - **Handelsname:** Gilenya®
 - **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
 - **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- Fristen
- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2019
 - **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2019
 - **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2019
 - **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2019
 - **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-412)

Modul 1

(PDF 263,9 kB)

Modul 2

(PDF 195,0 kB)

Modul 3D

(PDF 733,9 kB)

Modul 3E

(PDF 614,9 kB)

Modul 3F

(PDF 718,6 kB)

Modul 4D

(PDF 6,4 MB)

Modul 4E

(PDF 833,4 kB)

Modul 4F

(PDF 8,0 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,2 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Multiple Sklerose, pädiatrische Patie Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fingolimod (Gilenya®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 der Zulassung

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- β 1a oder Interferon- β 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

Stand der Information: Januar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2019 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/425/>

15.04.2019 - Seite 2 von 4

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 651,8 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2019
- Mündliche Anhörung: 06.05.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fingolimod - 2019-01-01-D-412*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.05.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Multiple Sklerose, pädiatrische Patie
Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.04.2011 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.07.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.04.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.05.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1 Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	18.04.2019
Celgene GmbH	17.04.2019
Merck Serono GmbH	18.04.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.04.2019
Roche Pharma AG	23.04.2019
Biogen GmbH	23.04.2019
Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter	22.04.2019
Dr. Klaus Gehring Facharzt für Neurologie MS-Zentrum	23.04.2019
Va – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2019
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	23.04.2019
Universitätsklinik Dresden, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen	23.04.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Ettle, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Manrique, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Celgene GmbH						
Briswalter, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Keuchel, Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Merck Serono GmbH						
Schultheiß, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Flügel, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Volz, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Szilagy, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Schellhorn, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Flacke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Biogen GmbH						
Gehmacher, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Plesnila-Frank, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
ifa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	18. April 2019
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit acht Jahren ist Fingolimod mit dem Handelsnamen Gilenya® als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei bestimmten Patientengruppen zugelassen.

Am 1. Januar 2019 hat für Fingolimod aufgrund der Zulassungserweiterung zur pädiatrischen Anwendung ein weiteres Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Die Novartis Pharma GmbH hat am 19. Dezember 2018 für Fingolimod ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht.

Am 1. April 2019 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A18-87 als Bericht Nr. 746 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Gilenya® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland mit folgenden Punkten Stellung:

- 1) Historie der Bildung der Subpopulationen
- 2) Nachreichung von Daten zur neu definierten Subpopulation a2
- 3) Nachreichung von Daten zur neu definierten Subpopulation b1
- 4) Methodische Aspekte
 - a. Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse
 - b. Erläuterung zum Umgang mit fehlenden Werten bei der Auswertung des PedsQL
 - c. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund differenzieller Anteile an unvollständig beobachteten Patienten

Zusammenfassung

- Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung zu Fingolimod ist die PARADIGMS-Studie. Diese Studie weist erstmals die Wirksamkeit eines MS-Therapeutikums zur pädiatrischen Anwendung auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie gegen einen aktiven Komparator nach.
- Am 14. Januar 2015 hat ein Beratungsgespräch zu Fingolimod für die Erstlinientherapie bei Kindern und Jugendlichen stattgefunden. Das nun zugelassene pädiatrische Anwendungsgebiet folgt dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Diese Änderung erfolgte unerwartet zum Ende des Zulassungsprozesses, eine konkrete Beratungsanfrage war daher nicht mehr rechtzeitig möglich. Die Novartis Pharma GmbH hat das Dossier zur Nutzenbewertung ohne weitere Beratung unter der Annahme entwickelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie und die zugehörigen Subpopulationen in Analogie zur Beratung und Nutzenbewertung der Anwendung bei erwachsenen Patienten

benannt werden können, da das Anwendungsgebiet identisch formuliert ist. Die im Dossier eingereichten Subpopulationen D, E und F entsprechen dieser Definition.

- Mit Schreiben vom 8. Januar 2019 informierte der Gemeinsame Bundesausschuss über eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der Zulassung. Folgende Änderungen ergaben sich daraus: Für die Subpopulation D (neue Bezeichnung a2; hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie) ist die Fortführung der Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie entfallen. Für die Subpopulation E (neue Bezeichnung a1; hochaktive RRMS, Eskalationstherapie) haben sich keine Änderungen ergeben. Die Subpopulation F wurde unterteilt in unvorbehandelte Patienten (neue Bezeichnung b1; rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv) und vorbehandelte Patienten (neue Bezeichnung b2; rasch fortschreitende schwere RRMS, vorbehandelt).
- Mit vorliegender Stellungnahme werden entsprechende Daten zur Subpopulation a2 (Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose mit Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung mit Wechsel der Basistherapie) sowie zur Subpopulation b1 (Patienten mit rasch fortschreitender schubförmiger Multipler Sklerose ohne Vorbehandlung) nachgereicht. Daten zu den Subpopulationen a1 und b2 zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.
- Nachreichung von ergänzenden Daten zur Subpopulation a2: Zur Subpopulation a2 hatte das IQWiG anhand der im Dossier vorliegenden Subgruppendaten eigene Berechnungen vorgenommen. Basierend auf dem für den Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ beobachteten Vorteil von Fingolimod hat das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen. Die Ergebnissicherheit war laut IQWiG eingeschränkt, da das Verzerrungspotenzial nicht abschließend beurteilbar war. Im Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ hat das IQWiG einen statistisch signifikanten Vorteil von Fingolimod gesehen, die Relevanz aber aufgrund fehlender Daten als unklar eingestuft. Mit den nachgereichten ergänzenden Daten zur Subpopulation ist eine Abschätzung möglich. Die Novartis Pharma GmbH stuft das Verzerrungspotenzial als niedrig und den Unterschied in der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ als relevant ein. Der Zusatznutzen in den Endpunkten „Bestätigte Krankheitsschübe“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.
- Nachreichung von Daten Subpopulation b1: Das IQWiG hatte angemerkt, dass die Selektion der relevanten Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS nicht angemessen war, da das Kriterium der Behinderungsprogression unberücksichtigt blieb. Die nachgereichte Auswertung berücksichtigt dies nun, indem Patienten ausgeschlossen wurden, die nachweislich noch keine Behinderungsprogression erfahren hatten, also zu Studienbeginn einen EDSS-Wert von 0 hatten. Die Auswertung zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der jährlichen Rate bestätigter Schübe und einen numerischen Vorteil von Fingolimod in vergleichbarer Größenordnung in der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Die vorgelegten vollständigen Daten zur Subpopulation erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens mit ausreichender Ergebnissicherheit. Der Zusatznutzen im Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ wird seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.
- Methodische Aspekte:
 - Die Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse erfolgte basierend auf dem Risk-Management-Plan nach den dort vorgegebenen Kodierungen. Auswertungen zu den vom IQWiG als relevant erachteten SOCs „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzkrankungen“ wurden für die Subpopulationen a2 und b1 ergänzt.

- Eine Ersetzung nach LOCF erfolgte lediglich für einen Patienten der Subpopulation a2 in der Auswertung zu Monat 12. Ansonsten erfolgte in keinem Fall eine Wertfortschreibung.
- Auf Endpunktebene kann das Verzerrungspotenzial für die nachgereichten Auswertungen als niedrig eingestuft werden, da etwa 90 % der Patienten über mindestens ein Jahr beobachtet wurden und der Unterschied der Anteile mit einem Jahr Beobachtungsdauer zwischen den Gruppen bei weniger als 20 Prozentpunkten liegt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>PARADIGMS-Studie</u></p> <p>Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung zu Fingolimod ist die PARADIGMS-Studie. Diese Studie weist erstmals die Wirksamkeit eines MS-Therapeutikums zur pädiatrischen Anwendung auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie gegen einen aktiven Komparator nach. Eingeschlossen wurden insgesamt 215 Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren. Fingolimod reduzierte die jährliche Schubrate signifikant um 82 % im Vergleich zu Interferon-beta 1a (IFN-beta 1a). Nach 24 Monaten waren unter Fingolimod 85,7 % schubfrei, unter IFN-beta 1a waren es nur 38,8 % (KM-Schätzer; $p < 0,001$). Es wurden unter Fingolimod nur noch halb so viele neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen beobachtet (Rate Ratio 0,47; $p < 0,001$). Die Anzahl neuer kontrastmittelanreichernder Läsionen wurde um zwei Drittel reduziert (Rate Ratio 0,34) (1).</p> <p><u>Historie der Bildung der Subpopulationen</u></p> <p>Am 14. Januar 2015 hat ein Beratungsgespräch zu Fingolimod für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab zehn Jahren stattgefunden. Zu diesem Zeitpunkt wurde von einer Erstlinienanwendung ausgegangen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die gesamte Patientenpopulation einheitlich bestimmt, es wurden keine Subpopulationen gebildet.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem im Beratungsgespräch diskutierten Wortlaut (2). Es folgt nun dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Diese Änderung erfolgte unerwartet zum Ende des Zulassungsprozesses, eine konkrete Beratungsanfrage war daher nicht mehr rechtzeitig möglich. Die Novartis Pharma GmbH hat das Dossier zur Nutzenbewertung ohne weitere Beratung unter der Annahme entwickelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie und die zugehörigen Subpopulationen in Analogie zur Beratung und Nutzenbewertung der Anwendung bei erwachsenen Patienten benannt werden können, da das Anwendungsgebiet identisch formuliert ist (3, 4). Die im Dossier eingereichten Subpopulationen D, E und F entsprechen dieser Definition.</p> <p>Mit Schreiben vom 8. Januar 2019 informierte der Gemeinsame Bundesausschuss über eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der Zulassung (5). Die Subpopulationen mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden folgendermaßen neu bestimmt.</p> <p>Subpopulation 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</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>→ Entspricht der Subpopulation E im eingereichten Dossier</p> <p>Zur Subpopulation a1 liegen keine Daten zum Vergleich mit der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Subpopulation 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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-beta 1a, IFN-beta 1b, Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung.</p> <p>→ Entspricht einer Teilpopulation der Subpopulation D im eingereichten Dossier. Die neu definierte Subpopulation a2 berücksichtigt nur Patienten mit einem Wechsel der Basistherapie, wohingegen die Subpopulation D auch eine Fortführung der Basistherapie umfasste.</p> <p>Das IQWiG hatte auf Basis der im Dossier vorliegenden Analysen eigene Berechnungen vorgenommen. Mit der Stellungnahme werden ergänzende Daten zur Subpopulation a2 nachgereicht.</p> <p>Subpopulation b1) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: IFN-beta 1a, IFN-beta 1b, Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung</p> <p>Subpopulation 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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p>→ b1 und b2 sind jeweils Teilpopulationen der Subpopulation F im eingereichten Dossier.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden Auswertungen zur Subpopulation b1 nachgereicht. Zur Subpopulation b2 liegen keine Daten zum Vergleich mit der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vor.	
<p><u>Subpopulation a2 – hochaktive RRMS, Wechsel innerhalb der Basistherapie:</u></p> <p>Wie zuvor beschrieben, wurde im Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der Zulassung angepasst. Die Operationalisierung der im Dossier vorgelegten Subpopulation D (neue Bezeichnung a2) entspricht den neuen Anforderungen nicht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kam nur noch ein Wechsel der Basistherapie in Frage, nicht jedoch eine Fortführung der bisherigen Therapie.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung hatte das IQWiG für die Patienten der Subpopulation a2 anhand der Subgruppenanalysen des eingereichten Dossiers zu Patienten, die mit IFN-beta 1b oder Glatirameracetat vorbehandelt waren, eigene Berechnungen vorgenommen. Basierend auf dem für den Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ beobachteten Vorteil von Fingolimod hat das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gesehen. Nach Auffassung des IQWiG war das Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Datensituation nicht quantifizierbar. Die Ergebnissicherheit war eingeschränkt, da das Verzerrungspotenzial nicht abschließend beurteilbar war. Insbesondere konnte die potenzielle Verzerrung wegen möglicherweise hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten nicht abgeschätzt werden. In der gesundheitsbezogenen</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL, zeigt sich laut IQWiG ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a. Die Relevanz des Unterschieds war hierbei unklar, da Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten und zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz in den einzelnen Studienarmen fehlten.</p> <p>Mit vorliegender Stellungnahme reicht die Novartis Pharma GmbH ergänzende Daten zur Subpopulation a2 nach, um die Auswertungen zur Subpopulation zu vervollständigen und die Ergebnissicherheit der Bewertung zu erhöhen. Die nachgereichten Auswertungen umfassen: Angaben zur Beobachtungsdauer zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Tabelle 1), Patientencharakteristika (Tabelle 2 und Tabelle 3), Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus den SOCs „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ (Tabelle 4) sowie Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten, zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz in den einzelnen Studienarmen (siehe Abschnitt „Methodische Aspekte“). Eine Subgruppenanalyse wurde für diese Subpopulation gemäß Methodenpapier des IQWiG nicht nachgereicht, da die Fallzahl pro Gruppe unter 10 liegt (6).</p> <p><u>Zusammenfassung der ergänzenden Daten zur Subpopulation a2:</u></p> <p>Die Auswertung der Beobachtungsdauer zeigt, dass 90,0 % der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ergänzend legte der pharmazeutische Unternehmer zu der von ihm operationalisierten Teilpopulation jedoch auch Subgruppenanalysen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mindestens ein Jahr beobachtet worden sind. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt weniger als 20 Prozentpunkte, der Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer 34 Tage (Tabelle 1). Das Verzerrungspotenzial kann daher als niedrig eingestuft werden (siehe auch Abschnitt „Methodische Aspekte“ in dieser Stellungnahme).</p> <p>In der Subpopulation a2 waren sich die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Patientenmerkmale bei Studienbeginn außerdem sehr ähnlich (Tabelle 2 und Tabelle 3).</p> <p>Aus den Analysen zu unerwünschten Ereignissen in der Subpopulation a2 ergibt sich auch in den zusätzlich ausgewerteten SOCs kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN-beta 1a (Tabelle 4).</p> <p>Eine Wertfortschreibung (LOCF) in der Auswertung des PedsQL erfolgte nur für einen Patienten und nur für die Auswertung zu Monat 12. Angaben zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz wurden der Stellungnahme beigelegt (siehe Abschnitt „Methodische Aspekte“ in dieser Stellungnahme). Der beobachtete statistisch signifikante Vorteil von Fingolimod im PedsQL ist damit als relevant einzustufen. Dies gilt insbesondere, da die Mittelwert-Differenz bei 14,62 liegt, dem mehr als Dreifachen der in der Responderanalyse angewendeten Minimal Important Difference (MID) von 4,4. Selbst wenn diese MID mit Unsicherheit behaftet ist, kann bei einem dreifachen Unterschied</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine klinische Relevanz mit ausreichender Sicherheit angenommen werden.</p> <p>Da das Verzerrungspotenzial niedrig ist, kann das Ausmaß des Zusatznutzens mit ausreichender Ergebnissicherheit bestimmt werden. Der Zusatznutzen in den Endpunkten „Bestätigte Krankheitsschübe“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Subpopulation a1 und a2:</u></p> <p>Die Patientenzahlen für die Subpopulationen a1 und a2 bleiben gegenüber dem Dossier unverändert.</p> <p>Fazit: Die vom IQWiG vorgenommenen Berechnungen zur Subpopulation erlauben zusammen mit den nachgereichten ergänzenden Daten eine Quantifizierung des Zusatznutzens mit ausreichender Ergebnissicherheit. Der Zusatznutzen in den Endpunkten „Bestätigte Krankheitsschübe“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.</p>	<p>Der statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Fingolimod in dem Morbiditätsendpunkt „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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Subpopulation b1 – rasch fortschreitende schwere RRMS, therapienaiv:</u></p> <p>Patienten der Subpopulation b1 (rasch fortschreitende schwere schubförmige MS, therapienaiv) sind 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 seinem Bewertungsbericht hat das IQWiG angemerkt, dass die Subpopulationen b1 und b2 (im Dossier zusammengefasst als Subpopulation F) nicht angemessen operationalisiert gewesen seien, da das Kriterium der Behinderungsprogression nicht berücksichtigt worden sei. Da auch Patienten mit einem EDSS=0 in der Studie eingeschlossen waren, sei nicht klar, inwieweit alle Patienten das Kriterium der Behinderungsprogression (EDSS-Veränderung von mind. einem Punkt) erfüllen.</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme werden Daten für die Subpopulation b1 nachgereicht. Insgesamt hatten 35 Patienten mit zwei oder mehr Schüben im vorangegangenen Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT noch keine Vortherapie erhalten. Der Aspekt der Behinderungsprogression wird wie folgt berücksichtigt: Nur 6 der 35 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen EDSS-Wert von 0 (keine Behinderungsprogression). Diese 6 Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Subpopulation b1 umfasst also 29 Patienten.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung der Ergebnisse in der Subpopulation b1:</u></p> <p>Bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmiger RRMS ohne Vorbehandlung zeigt sich unter Fingolimod eine statistisch signifikante Reduktion der Schubrate um 87 % im Vergleich zu IFN-beta 1a (Rate Ratio 0,133; 95%-KI [0,019; 0,934]; p=0,043). In der Ereigniszeitanalyse ergab sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Fingolimod in vergleichbarer Größenordnung. Demnach wurde das Schubrisiko unter Fingolimod um 71 % gesenkt (HR 0,29; 95%-KI [0,06; 1,46]; p=0,132). Außerdem zeigt sich in der Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod. (HR 8,50; 95%-KI [1,01; 71,23]; p=0,048). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Auswertung. Fingolimod ist in keinem Endpunkt statistisch signifikant unterlegen. Eine Subgruppenanalyse wurde für diese Subpopulation gemäß Methodenpapier des IQWiG nicht nachgereicht, da die Fallzahl pro Gruppe unter 10 liegt (6).</p> <p>Der Zusatznutzen im Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ wird seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation – Subpopulation b1 und b2:</u></p> <p>Die neuen Subpopulationen b1 und b2 bilden zusammen die im Dossier eingereichte Subpopulation F. Für letztere wurde die</p>	<p>Behinderungsprogression in den vorangegangenen zwölf Monaten vor Studienbeginn hatten und somit nicht vollumfänglich dem Anwendungsgebiet entsprechen.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Größe der Zielpopulation wie folgt ermittelt (Modul 3F, Abschnitt 3.2.4):</p> <p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation: F: 244 [Min: 76; Max: 412]</p> <p>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: F: 211 [Min: 66; Max: 356]</p> <p>Die Verteilung auf die Subpopulationen b1 und b2 lässt sich aus den Daten der PARADIGMS-Studie ermitteln. 64,8% (35 von 54 Patienten der Subpopulation F) sind nicht vorbehandelt, fallen also in Subpopulation b1. Zur Subpopulation b2 gehören 19 von 54 Patienten, also 35,2 %. Daraus ergeben sich folgende Patientenzahlen:</p> <p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation: b1: 158 [Min: 49; Max: 267] b2: 86 [Min: 27; Max: 145]</p> <p>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: b1: 137 [Min: 43; Max: 231] b2: 74 [Min: 23; 125]</p> <p>Insgesamt stellen diese Zahlen eine Überschätzung der Größe der Zielpopulation dar.</p> <p>Fazit: Die nachgereichte Auswertung zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der jährlichen Rate</p>	<p>Die statistisch signifikanten Effekte zugunsten von Fingolimod in den Morbiditätspunkten „jährliche Schubrate“ und „Verbesserung der Behinderung“ sind im Ausmaß aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifizierbar. Ferner konnte nicht belegt werden,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestätigter Schübe und einen numerischen Vorteil von Fingolimod in vergleichbarer Größenordnung in der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Außerdem zeigt sich in der Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod. Die vorgelegten vollständigen Daten zur Subpopulation erlauben eine Quantifizierung des Zusatznutzens mit ausreichender Ergebnissicherheit. Der Zusatznutzen wird basierend auf dem im Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ beobachteten Vorteil seitens der Novartis Pharma GmbH als beträchtlich eingestuft.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ergibt sich somit für Fingolimod im Vergleich zu Interferon beta-1a ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>
<p><u>Methodische Aspekte</u></p> <p><u>Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse</u></p> <p>Im Dossier wurde zur Bewertung der Sicherheit neben der Gesamthäufigkeit von Unerwünschten Ereignissen auch die Häufigkeit von Ereignissen von besonderem Interesse vorgelegt. Dabei handelt es sich um Ereignisse, die bei einer Behandlung mit Fingolimod oder IFN-beta 1a besonders relevant sind.</p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht auf Seite 47 an, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorginge, inwieweit die Operationalisierung zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse prädefiniert waren.</p> <p>Im Abschnitt zur Operationalisierung des Endpunkts</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unerwünschte Ereignisse wurde im eingereichten Dossier die Selektion der Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben. Demnach wurden solche Ereignisse als relevant definiert, die im Risk-Management-Plan als identifizierte oder potenzielle Risiken gelistet sind und entsprechend auch im Studienbericht ausgewertet wurden. Der Risk-Management-Plan enthält auch jeweils Angaben zur genauen Kodierung der jeweiligen Risiken. Die Operationalisierungen der unerwünschten Ereignisse waren daher präspezifiziert.</p> <p>Unabhängig von den zu Fingolimod benannten Risiken wurden grippeähnliche Symptome als typisches und daher patientenrelevantes Ereignis unter IFN-beta als Ereignis von besonderem Interesse aufgenommen. Die Festlegung der Operationalisierung erfolgte post-hoc für die Auswertungen zur Nutzenbewertung und in Analogie zu den vorherigen Verfahren zu Fingolimod.</p> <p>In den nachgereichten Auswertungen wurden darüber hinaus die vom IQWiG als relevant erachteten SOCs Psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen (IQWiG-Nutzenbewertung Seite 23) ergänzt.</p> <p><u>Erläuterung zum Umgang mit fehlenden Werten beim PedsQL</u></p> <p>Der PedsQL ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern. Im Dossier wurden u. a. Auswertungen zur mittleren Veränderung des</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>PedsQL im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG auf Seite 24 an, dass zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (erhoben über den PedsQL) Angaben fehlten, wie hoch der Anteil an fehlenden Werten in dieser Auswertung ist, die mittels LOCF-Methode (Fortschreibung des letzten erfassten Wertes im relevanten Zeitraum) ersetzt wurden.</p> <p>Im Dossier waren Angaben dazu enthalten, diese wurden missverständlich als Nichtberücksichtigungsanteil bezeichnet. Tatsächlich gingen alle Patienten in die Auswertung ein, für die auch ein Baseline-Wert vorlag. Fehlte der Wert zu Studienbeginn, wurde der Patient in der Auswertung gar nicht berücksichtigt.</p> <p>Für Patienten mit Baselinewerten, aber mit fehlenden Werten zu Monat 12 bzw. Studienende, erfolgte eine Ersetzungsprozedur mittels LOCF, wofür der letzte verfügbare Wert nach Baseline fortgeschrieben wurde. War kein Wert nach Baseline verfügbar, konnte kein LOCF erfolgen und der Patient konnte in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten sowie die Anzahl der Patienten, für die LOCF erfolgte sind in der folgenden Übersicht dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="147 1241 1046 1388"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">Anzahl Patienten in der Auswertung n (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Patientenbogen</th> <th colspan="2">Elternbogen</th> </tr> <tr> <th>Fingolimod N=107</th> <th>IFN-beta N=107</th> <th>Fingolimod N=107</th> <th>IFN-beta N=107</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl Patienten in der Auswertung n (%)				Patientenbogen		Elternbogen		Fingolimod N=107	IFN-beta N=107	Fingolimod N=107	IFN-beta N=107	Gesamtpopulation					
		Anzahl Patienten in der Auswertung n (%)																	
		Patientenbogen		Elternbogen															
	Fingolimod N=107	IFN-beta N=107	Fingolimod N=107	IFN-beta N=107															
Gesamtpopulation																			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Studienbeginn^a	99 (92,5)	102 (95,3)	102 (95,3)	105 (98,1)					
Monat 12^b	94 (87,9)	93 (86,9)	96 (89,7)	91 (85,0)					
Davon LOCF Monat 12 ^c	4 (4,3)	11 (11,8)	3 (3,1)	11 (12,1)					
Studienende^b	98 (91,6)	95 (88,8)	97 (90,7)	93 (86,9)					
Davon LOCF Studienende ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					
<i>Subpopulation a2</i>	<i>Fingolimod N=9</i>	<i>IFN-beta N=11</i>	<i>Fingolimod N=9</i>	<i>IFN-beta N=11</i>					
Studienbeginn^a	9 (100,0)	11 (100,0)	9 (100,0)	10 (90,9)					
Monat 12^b	9 (100,0)	9 (81,8)	8 (88,9)	8 (72,7)					
Davon LOCF Monat 12 ^c	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (12,5)					
Studienende^b	9 (100,0)	10 (90,9)	8 (88,9)	8 (72,7)					
Davon LOCF Studienende ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					
<i>Subpopulation b1</i>	<i>N=17</i>	<i>N=12</i>	<i>N=17</i>	<i>N=12</i>					
Studienbeginn^a	17 (100,0)	12 (100,0)	16 (94,1)	12 (100,0)					
Monat 12^b	16 (94,1)	12 (100,0)	16 (94,1)	11 (91,7)					
Davon LOCF Monat 12 ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					
Studienende^b	17 (100,0)	12 (100,0)	16 (94,1)	11 (91,7)					
Davon LOCF Studienende ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					
<p>a: Anzahl Patienten mit Werten zu Studienbeginn; Patienten ohne Wert zu Studienbeginn wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Anzahl Patienten in der Auswertung</p> <p>c: Anzahl Patienten mit LOCF in der Auswertung</p>									
<p>Informationen zu Ausgangswerten, Veränderungen und zur Varianz im PedsQL in den einzelnen Studienarmen sind für die</p>									

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subpopulation b1 in den Tabellen 8.1 und 8.2 im Tabellenband im Anhang der Stellungnahme zu finden (7) bzw. für die Subpopulation a2 in den Tabellen 8.10 und 8.18 der Zusatzauswertungen zu Subpopulation D im Modul 5 des Dossiers und zusätzlich ebenfalls in der Anlage zur Stellungnahme (8).</p> <p><u>Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund differenzieller Anteilen an unvollständig beobachteten Patienten</u></p> <p>Die Studie PARADIGMS konnte aufgrund der sehr ausgeprägten Schubratensenkung vorzeitig beendet werden. Dies führte dazu, dass Patienten unterschiedlich lange beobachtet wurden. Zudem war der Anteil der Patienten mit Studienabbruch im IFN-Arm höher. Angaben zur Beobachtungsdauer und zur Abbruchrate wurden für die Subpopulationen im Dossier vorgelegt. Wie beschrieben hatte das IQWiG aber aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basierend auf Subgruppendaten eigene Berechnungen zur Bewertung des Zusatznutzens in der Subpopulation a2 vorgenommen. Für die Subgruppen lagen keine Angaben zu Beobachtungsdauer und Abbruchraten vor. Das IQWiG stellte für alle Endpunkte außer der Gesamtmortalität ein hohes Verzerrungspotenzial fest (Seite 24 des Bewertungsberichts). Dies liege an den möglicherweise hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anteilen an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten. Aufgrund fehlender Angaben zur relevanten</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teilpopulation ließe sich diese potenzielle Verzerrung nicht genauer abschätzen, weshalb ein hohes Verzerrungspotenzial resultiere.</p> <p>Die nachgereichten Auswertungen enthalten für die Subpopulationen a2 und b1 auch die relevanten Angaben zu Beobachtungsdauer und Abbruchraten. Hierzu ist anzumerken, dass alle Patienten, auch Studienabbrecher, eine Visite zum individuellen Studienende absolviert haben. Die Auswertung zum Studienende umfasst also alle Patienten jedoch mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer. 90,0 % der Patienten der Subpopulation a2 bzw. 96,6 % der Subpopulation b1 wurden mindestens ein Jahr beobachtet (Subpopulation a2: 100,0 % im Fingolimod-Arm und 81,8 % im IFN-beta-Arm; Subpopulation b1: 100,0 % im Fingolimod-Arm und 91,7 % im IFN-beta-Arm). Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt damit weniger als 20 Prozentpunkte. Der Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer liegt für die Subpopulation a2 bei 34 Tagen, für die Subpopulation b1 bei 16,5 Tagen. Die Beobachtungsdauer ist somit ähnlich in den Behandlungsgruppen, das Verzerrungspotenzial kann daher als niedrig eingestuft werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostasy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gartner J, Group PMS. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1 a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;379(11):1017-27.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-107. Datum des Gesprächs: 14.01.2015. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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). 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung). 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der Positive Opinion/Zulassung - Schreiben vom 8. Januar 2019. 2019.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS) - Zusatzauswertungen für Subpopulation b1. 2019.
8. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS) - Zusatzauswertungen für Subpopulation D (Tabellen 8.10 und 8.18). 2018.

Anhang

Tabelle 1: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation a2)

PARADIGMS – Subpopulation a2	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i. m. (N = 11)	Gesamt (N = 20)
Beobachtungsdauer			
MW ± SD (Tage)	557,4 ± 70,32	502,6 ± 183,08	527,3 ± 143,20
Median (Tage)	546,0	512,0	543,0
Minimum; Maximum (Tage)	468 ; 714	128 ; 741	128 ; 741
Patienten ≥365 Tage in der Studie, n (%)	9 (100,0)	9 (81,8)	18 (90,0)
Patienten <365 Tage in der Studie, n (%)	0 (0,0)	2 (18,2)	2 (10,0)
Studienabbrecher, n (%)	0	1 (9,1)	1 (5,0)
Interimpatienten ^a , n (%)	0	1 (9,1)	1 (5,0)
MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standard deviation [Standardabweichung].			
a: Patienten, die nicht im angegebenen Zeitraum die Studienteilnahme abgebrochen haben, aber aufgrund der Interimsanalyse auch nicht die Möglichkeit hatten, länger an der Studie teilzunehmen.			

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demographie, Subpopulation a2)

PARADIGMS – Subpopulation a2	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i. m. (N = 11)	Gesamt (N = 20)
Alter (Jahre)			
MW ± SD	15,7 ± 2,29	15,4 ± 1,69	15,5 ± 1,93
Median	17,0	15,0	16,0
Spanne	10 to 17	12 to 18	10 to 18
Altersgruppen (Jahre), n (%)			
< 10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 10 bis ≤ 12	1 (11,1)	1 (9,1)	2 (10,0)
> 12 bis < 18	8 (88,9)	9 (81,8)	17 (85,0)
≥ 18 ^a	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (5,0)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	9 (100,0)	4 (36,4)	13 (65,0)
Männlich	0 (0,0)	7 (63,6)	7 (35,0)
Rasse, n (%)			
Weiß	8 (88,9)	10 (90,9)	18 (90,0)
Indianisch oder indigene Völker Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (5,0)
Sonstige	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (5,0)
Gewicht (kg), n (%)			
≤ 40	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (5,0)
> 40	8 (88,9)	11 (100,0)	19 (95,0)

PARADIGMS – Subpopulation a2	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i. m. (N = 11)	Gesamt (N = 20)
BMI (kg/m²)			
MW ± SD	25,95 ± 7,717	23,00 ± 3,937	24,33 ± 5,959
Median	24,24	21,58	23,87
Spanne	13,3 to 41,2	17,7 to 30,1	13,3 to 41,2
Pubertätsstadium (Tanner-Stadien), n (%)			
Vorpubertär (< 2)	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (5,0)
Pubertär (≥ 2)	8 (88,9)	11 (100,0)	19 (95,0)
<p>BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Patienten in der Kategorie; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>a: Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung < 18 Jahre alt. Die Rechtslage erlaubte nur die Dokumentation des Geburtsjahres. Für die Berechnung wurde der erste Tag des Geburtsjahres herangezogen.</p>			

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankung, Subpopulation a2)

PARADIGMS – Subpopulation a2	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i. m. (N = 11)	Gesamt (N = 20)
Dauer der MS-Erkrankung seit Erstdiagnose (Jahre)			
MW ± SD	1,80 ± 1,179	2,64 ± 1,681	2,26 ± 1,503
Median	1,40	2,24	1,54
Spanne	0,8 to 4,4	0,8 to 6,3	0,8 to 6,3
Dauer der MS-Erkrankung seit den ersten Symptomen (Jahre)			
MW ± SD	2,72 ± 2,061	3,67 ± 2,397	3,24 ± 2,247
Median	1,73	3,32	2,45
Spanne	0,9 to 7,2	1,2 to 8,7	0,9 to 8,7
Anzahl der Schübe seit der MS-Diagnose			
MW ± SD	2,8 ± 0,97	3,1 ± 1,58	3,0 ± 1,32
Median	3,0	3,0	3,0
Spanne	2 to 5	0 to 5	0 to 5
Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten			
MW ± SD	1,7 ± 0,50	1,5 ± 0,69	1,6 ± 0,60
Median	2,0	1,0	1,5
Spanne	1 to 2	1 to 3	1 to 3
Anzahl der Schübe in den letzten 24 Monaten			
MW ± SD	3,2 ± 1,39	2,9 ± 1,04	3,1 ± 1,19
Median	3,0	3,0	3,0
Spanne	1 to 5	1 to 4	1 to 5

PARADIGMS – Subpopulation a2	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i. m. (N = 11)	Gesamt (N = 20)
EDSS-Wert			
N'	9	11	20
MW ± SD	1,78 ± 1,176	1,86 ± 0,977	1,83 ± 1,042
Median	2,00	1,50	2,00
Spanne	0,0 to 3,5	0,0 to 3,5	0,0 to 3,5
Vorherige Behandlungen			
Unvorbehandelte Patienten	0	0	0
Patienten mit Vorbehandlung	9 (100,0)	11 (100,0)	20 (100,0)
EDSS: Expanded disability status scale; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; N': Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].			

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –Subpopulation a2

PARADIGMS – Subpopulation a2	Behandlungsgruppen		Vergleich Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.		
	Fingolimod 0,25/0,5 mg (N = 9)	IFN-beta 1a i.m. (N = 11)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse– n (%)					
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (11,11)	1 (9,09)	1,25 [0,07; 23,26] 0,881	1,22 [0,09; 16,93] 0,881	0,02 [-0,25; 0,29] 0,882
Herzerkrankungen (SOC)	1 (11,11)	0	4,06 [0,15; 112,40] 0,408	3,60 [0,16; 79,01] 0,416	0,11 [-0,09; 0,32] 0,289
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SOC: System Organ Class. a: Statistisch signifikant ab $p < 0,05$.					

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Subpopulation b1 (N=29)

Endpunkte zu Studienende		Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität:			
• Todesfälle gesamt		Keine	
Morbidität:			
Bestätigte Krankheitsschübe			
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe		Rate Ratio 0,133 [0,019; 0,934]	0,043
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub		HR 0,29 [0,06; 1,46]	0,132
Progression der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Progression der Behinderung		HR nicht bestimmbar Anzahl der Ereignisse (Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.): 1 vs. 0	k. A.
Verbesserung der Behinderung (EDSS)			
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung		HR 8,50 [1,01; 71,23]	0,048
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Ereignis:			
• Unerwünschte Ereignisse		HR 0,78 [0,35; 1,71]	0,530
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		HR nicht bestimmbar; Anzahl der Ereignisse (Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.): 3 vs. 0	k. A.
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		HR 1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ^b :		Keine statistisch signifikanten Unterschiede	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
• PedsQL Total Score (Veränderung		MW-Differenz 1,70	0,679

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1 i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
seit Studienbeginn) • PedsQL Total Score (Responder)	[-6,63; 10,02] RR 1,27 [0,57; 2,84]	0,560
<p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko.</p> <p>b: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden keine Ereigniszeitanalysen vorgenommen, da eine Cox-Regressionsanalyse aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht sinnvoll möglich ist. Es wurden Risikoschätzer zu den Häufigkeiten der Ereignisse berechnet; in der Übersicht werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Quelle: Zusatzauswertungen für Subpopulation b1 (7).</p>		

5.2 Stellungnahme: Celgene GmbH

Datum	17.04.2019
Stellungnahme zu	Fingolimod/ Gilenya® (2019-01-01-D-412)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit <i>Ozanimod</i> entwickelt Celgene ein neues, orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Therapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose. Celgene beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Fingolimod, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie der Multiplen Sklerose und damit auch für zukünftige Produkte wie <i>Ozanimod</i> von allgemeiner Bedeutung sind.</p>	
<p>Therapeutischer Bedarf in der pädiatrischen MS</p> <p>Nur wenige Betroffene mit Multipler Sklerose zeigen erste Krankheitsanzeichen schon im Kindes- oder Jugendalter.¹ Die Erkrankung pädiatrischer MS-PatientInnen ist in der Regel durch besonders hohe Krankheitsaktivität gekennzeichnet; sowohl Schübe als auch Läsionen treten bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Obwohl sich die Schub-Symptomatik meist wieder zurückbildet, entwickeln pädiatrische MS-PatientInnen aufgrund der frühen Erstmanifestation bereits in jungem Lebensalter signifikante Behinderungen.² Kognitive Einschränkungen sind häufig, wobei das Risiko hierfür höher ist, je jünger die PatientInnen bei MS-Diagnose sind.³ Insbesondere für pädiatrische PatientInnen ist daher eine frühzeitige und konsequent fortgeführte Therapie der MS von höchster Bedeutung, um eine Krankheitsprogression zu verhindern oder so weit wie möglich zu verzögern.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Fingolimod steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, die auf Basis einer kontrollierten, randomisierten Studie eine spezifische Zulassung für pädiatrische PatientInnen mit Multipler Sklerose erhalten hat. Die derzeit bei pädiatrischen PatientInnen gängigen Therapien sind parenteral zu verabreichen. Mit Fingolimod steht pädiatrischen PatientInnen erstmalig ein orales Präparat zur Verfügung. Fingolimod erweitert das Therapiespektrum relevant und stellt daher eine wichtige Therapieoption dar.	

¹ Schiller S. et al. (2016): Was bei der pädiatrischen multiplen Sklerose zu beachten ist, in: DNP- Der Neurologe & Psychiater 2016; 17 (12): 32-40.

² Renoux C. et al. (2008): The natural history of multiple sclerosis with childhood onset, in: Clinical Neurology and Neurosurgery 2008; 110 (9): 897-904.

³ Ekmekci O. (2017): Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A review of Clinical Neuropsychologic, and neuroradiologic Features, in: Behavioural Neurology 2017; 1-11.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.29/ S.45	<p>Für die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte in der Zielgröße Morbidität: Krankheitsschübe</p> <p><u>Aussage(n) des IQWiG:</u></p> <p>Auszug S.29: <i>Zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe werden 2 Operationalisierungen (jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub) herangezogen, die gemeinsam interpretiert werden.</i></p> <p>Auszug S.45 <i>Der pU legt in seinem Dossier zu diesem patientenrelevanten Endpunkt 2 Operationalisierungen vor.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>Jährliche Rate bestätigter Schübe: eingeschlossen</i> <p><i>Die jährliche Rate bestätigter Schübe ist in der PARADIGMS-Studie der primäre Endpunkt und bildet das primäre Ziel einer MS-Therapie – die Anzahl der Schübe zu reduzieren – angemessen ab. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> □ <i>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes: eingeschlossen</i> <p><i>Obwohl die Ereigniszeitanalysen keine Aussage zur Gesamtzahl der Schübe erlauben, so geben sie Informationen dazu, inwieweit der erste bestätigte Schub durch die Therapie verzögert wird. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation werden die Ergebnisse dieser Operationalisierung daher zusammen mit der jährlichen Schubrate zur Bewertung des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe herangezogen.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Fingolimod bewertet das IQWiG den Zusatznutzen des patientenrelevanten Endpunktes <i>Bestätigte Schübe</i> auf Basis der zwei Operationalisierungen <i>Jährliche Rate bestätigter Schübe</i> und <i>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes</i>. Die Reduktion der Schubrate sei, laut IQWiG, ein primäres Ziel der MS-Therapie und über den Endpunkt <i>Jährliche Rate bestätigter Schübe</i> adäquat abgebildet. Auch in vergangenen Verfahren wurde die Relevanz des Endpunktes bereits bestätigt und vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzen</p>	<p>Zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe werden 2 Operationalisierungen herangezogen (jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub). Für Patientpopulation a) zeigt sich bei beiden Operationalisierungen 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>herangezogen.⁴</p> <p>Zusätzlich stellt das IQWiG fest, dass die Ereigniszeitanalyse <i>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes</i> eine Information darüber gibt, inwieweit die Therapie das erste Auftreten eines bestätigten Schubes verzögert. Die Information wird als relevant eingestuft und die Ereigniszeitanalyse <i>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes</i> als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Vor dem Hintergrund der bereits abgeschlossenen Verfahren in der Multiplen Sklerose stellt dies eine Neuerung dar.</p> <p>Die beiden Endpunkte <i>Jährliche Rate bestätigter Schübe</i> und <i>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes</i> werden für die Beurteilung des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe und die Ableitung eines Zusatznutzens damit gemeinsam herangezogen.</p> <p>Nach Ansicht von Celgene ist das Vorgehen des IQWiG unterstützenswert. Beide Operationalisierungen des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe sind für PatientInnen und damit auch für die Beurteilung des Zusatznutzens relevant. Sowohl die Reduktion der Schubrate als auch die Verzögerung des Eintretens des (ersten) Schubes sind Ziele der MS-Therapie und beeinflussen die Krankheitslast wesentlich. Die Berücksichtigung</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beider Operationalisierungen im Rahmen der Bewertung ist daher positiv hervorzuheben. Insbesondere soll betont werden, dass dies aus Sicht von Celgene nicht nur für die vorliegende Bewertungssituation, sondern übergreifend im Kontext der Behandlung von PatientInnen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose maßgeblich sein sollte.</p> <p>Für die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte in der Zielgröße Morbidität: Behinderung</p> <p><u>Aussage(n) des IQWiG:</u></p> <p>Auszug S.29: <i>Zur Beurteilung der bestätigten Veränderung der Behinderung werden die Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression sowie bestätigte Verbesserung der Behinderung herangezogen, die gemeinsam interpretiert werden.</i></p> <p>Auszug S.45: <i>Bestätigte Veränderung der Behinderung: eingeschlossen</i> <i>Die bestätigte Veränderung der Behinderung wird über die beiden Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression bzw. Verbesserung der Behinderung erhoben. Eine bestätigte</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Behinderungsprogression bzw. -verbesserung definiert der pU als ein nach 3 Monaten bestätigten Anstieg / Abfall des EDSS Gesamtscores um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert von $< 5,5$ oder einem bestätigten Anstieg / Abfall von $\geq 0,5$ Punkten bei einem Ausgangswert von $\geq 5,5$ Punkten. Dabei wurden EDSS Erhebungen während eines Schubes nicht berücksichtigt. Zudem musste jeder EDSS-Punktwert, der im 3 Monatsintervall erhoben wurde, ebenfalls die Kriterien einer Progression bzw. Verbesserung erfüllen. Diese Kriterien sind von der EMA empfohlen und werden für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat angesehen [8]. Für die vorliegende besondere Bewertungssituation werden die Ergebnisse der Behinderungsprogression zusammen mit der Verbesserung der Behinderung zur Nutzenbewertung herangezogen.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Fingolimod bewertet das IQWiG den Zusatznutzen des patientenrelevanten Endpunktes <i>Bestätigte Veränderung der Behinderung</i> auf Basis der zwei Operationalisierungen <i>Bestätigte Behinderungsprogression</i> und <i>Verbesserung der Behinderung</i>. Beide Endpunkte werden für gleichermaßen relevant für den Patienten und damit für die</p>	<p>Zur Beurteilung der bestätigten Veränderung der Behinderung werden die Operationalisierungen bestätigte Behinderungsprogression sowie bestätigte Verbesserung der Behinderung herangezogen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzenbewertung anerkannt.</p> <p>Nach Ansicht von Celgene ist das Vorgehen des IQWiG unterstützenswert. Beide Operationalisierungen des Endpunktkomplexes Behinderung sind für PatientInnen und damit auch für die Beurteilung des Zusatznutzens wesentlich. Sowohl die Progression als auch die Verbesserung stellen eine relevante Veränderung der Behinderung dar. Die Berücksichtigung beider Operationalisierungen im Rahmen der Bewertung ist daher positiv hervorzuheben. Insbesondere soll betont werden, dass dies aus Sicht von Celgene nicht nur für die vorliegende Bewertungssituation, sondern übergreifend im Kontext der Behandlung von PatientInnen mit Multipler Sklerose maßgeblich sein sollte.</p> <p>Weiterhin wird vorgeschlagen, ergänzend zu den Informationen Verschlechterung und Verbesserung der Behinderung auch die Information heranzuziehen, wie viele PatientInnen keine Veränderung der Behinderung erfahren haben. Vor dem Hintergrund einer chronisch fortschreitenden Erkrankung ist das Erhalten der verbleibenden Funktionen ebenso relevant. Aus der Perspektive von Celgene sollte daher auch eine stabile Erkrankung als patientenrelevant eingestuft werden.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.56	<p>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p><u>Aussage(n) des IQWiG:</u></p> <p><i>Für IFN-β 1a, IFN-β 1b und Glatirameracetat gibt der pU die Kosten für jeweils 2 Präparate an. In der nachfolgenden Bewertung wird nur das jeweils wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Novartis stellt in seinem Dossier die Kosten von Fingolimod, sowie die Kosten aller zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. Bezüglich der Interferone und Glatirameracetat stehen mehrere Präparate zur Verfügung, welche der pU einzeln aufführt und damit alle in einer Wirkstoffklasse zur Verfügung stehenden Optionen mit Ihren Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherungen abbildet. Die Arzneimittel Avonex®, Rebif®, Plegridy®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone® und Clift® finden alle regelhaft Anwendung in der Behandlung von PatientInnen mit Multipler Sklerose. Weiterhin unterscheiden sich die Präparate in ihrer Darreichungsform. Über die differenzierte Applikationsart erweitern die Präparate das Spektrum möglicher Optionen auch innerhalb einer Wirkstoffklasse und generieren so einen relevanten Mehrwert für den Patienten. Aus Sicht von Celgene ist es daher richtig und erforderlich, alle</p>	<p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Präparate im Rahmen der Kostenermittlung heranzuziehen, um die tatsächlich anfallenden Kosten in der Versorgung abzubilden. Auf Basis der Versorgungsrealität, ist eine ausschließliche Berücksichtigung der preisgünstigsten Komparatoren nicht sachgemäß und vor dem Hintergrund der gültigen Regelungen für die Nutzenbewertung auch nicht zu rechtfertigen. Eine realitätstreue Abbildung der Versorgung wird in der Regel über die Gewichtung von Präparaten mit Versorgungsanteilen erreicht. Die wirtschaftlichste zweckmäßige Vergleichstherapie in der Praxis entspricht nicht zwangsläufig der preisgünstigsten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	

⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe 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 – Ocrelizumab; 02.08.2018.

5.3 Stellungnahme: Merck Serono GmbH

Datum	<< 16.04.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Fingolimod / Gilenya® >>
Stellungnahme von	<< Merck Serono GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multiple Sklerose (MS) ist die am häufigsten vorkommende neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Sie manifestiert sich zumeist im 2.– 4. Lebensjahrzehnt, in ca. 3 bis 5% aller Fälle beginnt die Erkrankung bereits vor dem 17. Lebensjahr und wird dann als pädiatrische MS bezeichnet [1].</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) vom 01.04.2019 in folgender pädiatrischer Indikation:</p> <p>Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei [...] Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Population A) [2] <p>Diese wird zur Nutzenbewertung und zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nochmals unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist (Subpopulation A1) [2]	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes [2]</p> <ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (Population A2) [2] <p>zVT: IFN-β^1 1a oder IFN-β^2 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung [2]</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 (Population B) [2] <p>Diese wird ebenfalls zur Nutzenbewertung und zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Subpopulation B1) [2] <p>zVT: IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus [2]</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS trotz krankheitsmodifizierender Therapie (Subpopulation B2) [2]</p> <p>zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes [2]</p> <p>Das Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten folgt dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher geht der pharmazeutische Unternehmer (pU) davon aus, dass die Definitionen der Subpopulationen und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abweichend vom Beratungsgespräch für die pädiatrische Anwendung nun in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden könne und unterlässt eine Unterteilung der Population B in B1 und B2. Ein weiteres Beratungsgespräch für die neue Indikation hat nicht stattgefunden [3].</p> <p>Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation sowie Subpopulation A2 und B legt der pU eine relevante RCT (PARADIGMS) vor, die Fingolimod mit INF-β 1a vergleicht. Hier sieht der pU in beiden Populationen einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Für Subpopulation A1 legt der pU keine direktvergleichenden Studien gegen die zVT Therapie nach Maßgabe des Arztes vor und beansprucht hierfür keinen Zusatznutzen [3].</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Entschluss, dass die PARADIGMS Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nur für folgende Population genutzt werden könne und leitet hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab [2]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (Subpopulation A2) [2]</p> <p>Bei allen weiteren Subpopulationen sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da keine verwertbaren Daten vorlägen [2].</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Der G-BA legt zur Beurteilung des Zusatznutzens folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest:</p> <p>Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist.</p> <p>→ Therapie nach Maßgabe des Arztes [4]</p> <p>Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist.</p> <p>→ IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung [4]</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.</p> <p>→ IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus [4]</p> <p>Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, trotz krankheitsmodifizierender Therapie.</p> <p>→ Therapie nach Maßgabe des Arztes [4]</p> <p>Rebif® (IFN-β 1a) der Firma Merck ist die einzige Therapieoption, die eine Zulassung für Kinder und Jugendliche bereits ab 2 Jahren besitzt [5].</p> <p>Die weiteren vorgeschlagenen Basistherapeutika kommen laut Fachinformation für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren in Betracht [6,7,8,9].</p> <p>Zur Behandlung der Multiplen Sklerose von Kindern und Jugendlichen steht in Deutschland eine S1-Leitlinie (aktueller Stand 01/2016) zur Verfügung. Sie gibt Handlungsempfehlungen zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen, orientiert an der Leitlinie zur Multiplen Sklerose im Erwachsenenalter (AWMF, Leitlinie Multiple Sklerose) [1].</p> <p>Gemäß der S1-Leitlinie werden zur Behandlung der Multiplen</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sklerose von Kindern und Jugendlichen sowohl Interferone als auch Glatirameracetat eingesetzt, unter der Berücksichtigung einer individuell verträglichen Dosis, da der Einsatz einer Erwachsenenendosis zu schweren Nebenwirkungen führen kann [1].</p> <p>Rebif® kann bei Kindern und Jugendlichen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist, ab einem Alter von 2 Jahren zulassungskonform und basierend auf Effektivitäts- und Sicherheitsdaten eingesetzt werden und ist daher unbedingt als zVT für Fingolimod in dieser Indikation anzusehen [5].</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] AWMF. S1 Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. Aktueller Stand 01/2016 [online]. 18.04.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Fingolimod: Nutzenbewertung IQWiG [online]. 18.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2845/2019-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod_D-412.pdf
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Fingolimod: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2837/2018-12-14_Modul1_Fingolimod.pdf
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Fingolimod: Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. 18.04.2019. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/425/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>
- [5] Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif®. Stand: Juli 2018.
- [6] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Extavia®. Stand: Juni 2018.
- [7] TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone®. Stand: November 2018.
- [8] Bayer Vital GmbH. Fachinformation Betaferon®. Stand: Juni 2018.
- [9] Biogen Netherlands B.V. Fachinformation Avonex®. Stand: August 2018.

5.4 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23. April 2019
Stellungnahme zu	Fingolimod / Gilenya®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber der Wirkstoffe Alemtuzumab (Lemtrada®) und Teriflunomid (Aubagio®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Fingolimod (Gilenya®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose bei pädiatrische Patienten Stellung nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Module 3D-3F	<p>Anmerkung:</p> <p>In den Modulen 3D-3F des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Fingolimod (Gilenya®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose bei pädiatrischen Patienten ist folgende empfohlene Dosierung und Applikationsart zu Alemtuzumab (Lemtrada®) zu entnehmen:</p> <p>„12 mg täglich, Infusion, i.v. (1. Phase: 5 Tage; 2. Phase nach 12 Monaten: 3 Tage)“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sanofi möchte anmerken, dass in der aktuellen Fachinformation (Stand Oktober 2018) von Alemtuzumab (Lemtrada®) eine dritte und vierte Behandlungsphase nach Bedarf aufgenommen wurde. Der Abschnitt 4.2. (Dosierung und Art der Anwendung) in der Fachinformation wurde u.a. um den folgenden Passus ergänzt:</p> <p>„Bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen können nach Bedarf in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dritte oder vierte Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht mindestens 12 	<p>Im vorliegenden Beschluss zu Fingolimod werden keine Jahrestherapiekosten für Alemtuzumab abgebildet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monate nach der vorherigen Behandlungsphase bei Patienten mit MS-Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).“ (1)</p> <p>Sanofi bittet um Berücksichtigung dieser Änderung.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Fingolimod (Gilenya®) im Anwendungsgebiet multiple Sklerose bei pädiatrischen Patienten wurde vom G-BA u.a. Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie für folgende Patientengruppen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist (A2) • Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (B1) 	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sanofi möchte darauf hinweisen, dass Glatirameracetat (Copaxone®) 20mg/ml bei Kindern unter 12 Jahren laut Fachinformation nicht angewendet werden sollte:</p> <p>„Zur Anwendung von Copaxone bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Copaxone bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.“ (2)</p> <p>Des Weiteren darf Glatirameracetat (Copaxone®) 40mg/ml laut Fachinformation überhaupt nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden:</p> <p>„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Zur Anwendung von Copaxone bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Copaxone bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.“ (3, 4)</p> <p>Sanofi bittet diesen Sachverhalt im G-BA-Beschluss entsprechend zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Gabe von Glatirameracetat wird für Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 10 und < 12 Jahren nicht empfohlen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Genzyme. Fachinformation zu Lemtrada 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2018].
2. Teva. Fachinformation zu Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2018].
3. Teva. Fachinformation zu Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2018].
4. Teva. Fachinformation zu Copaxone Pen 40 mg Injektionslösung im Fertigen [Stand: Februar 2019].

5.5 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	23. April 2019
Stellungnahme zu	Fingolimod / GILENYA® Novartis Pharma GmbH Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zehn Jahren mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Bericht Nr. 746 nimmt das IQWiG eine Nutzenbewertung von Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren (pädiatrische Patienten) vor.</p> <p>Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Nutzenbewertung, die aufgrund einer von der Europäischen Kommission am 22.11.2018 erteilten Zulassungserweiterung zur Anwendung von Fingolimod bei pädiatrischen Patienten veranlasst worden ist.</p> <p>Allgemeine Anmerkung: Eignung/Nichteignung von Studiendaten</p> <p>Für die Patientengruppe „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 Läsion(en) im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT (Subpopulation F)“ wurde vom pU in Anlehnung an einen früheren G-BA Beschluss für dasselbe Teilanwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten (siehe auch derzeit geltende Arzneimittel-Richtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat oder Interferon-beta 1a oder 1b benannt.</p> <p>Im Dossier stellt der pU Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie PARADIGMS dar, die Fingolimod bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. untersucht hat. Für die oben genannte Subpopulation F wird eine Teilauswertung der PARADIGMS-Studie zu der relevanten Teilpopulation mit deutlich positiven Effekten vorgelegt.</p> <p>In der Dossierbewertung unterteilt das IQWiG jedoch diese Teilpopulation weiter in pädiatrische Patienten, „die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben“ (B1) sowie „trotz krankheitsmodifizierender Therapie“ (B2). Für B1 werden Interferon-beta 1a oder Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, für B2 eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.</p> <p>Zusammenfassend kommt das IQWiG auf S. 8 zu dem Schluss, dass weder für B1 noch für B2 für die Fragestellung relevante Daten vorliegen. Ein Zusatznutzen sei für diese beiden Teilpopulationen somit nicht belegt.</p> <p>Roche möchte dies wie folgt kommentieren:</p> <p>Bei der Nutzenbewertung von Fingolimod im Teilanwendungsgebiet „Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS“ hat das IQWiG die zu diesem Wirkstoff vorgelegte beste verfügbare Evidenz nicht berücksichtigt. Dadurch werden deutliche Therapievorteile bei patientenrelevanten</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkten wie „Bestätigte Krankheitsschübe“ oder „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon-beta 1a zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.</p> <p>Nach Auffassung von Roche erscheint die zusätzliche Aufteilung des Teilanwendungsgebietes „Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS“ bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu einer Nichtaufteilung bei erwachsenen Patienten nicht nachvollziehbar. Die vorgelegte PARADIGMS-Studie scheint die derzeit beste systematische Untersuchung von krankheitsmodifizierenden Therapien bei pädiatrischen Patienten mit MS darzustellen. Gerade vor diesem Hintergrund, mit der unzureichenden Verfügbarkeit von zugelassenen Therapieoptionen auf Basis hoher Evidenz, wiegt der aus dieser Sub-Sub-Gliederung entstehende Nachteil für die Bewertung besonders schwer.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Biogen GmbH

Datum	<< 23. April 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Fingolimod / Gilenya® >>
Stellungnahme von	<< Biogen GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.04.2019 wurde für Fingolimod (Gilenya®) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 746) veröffentlicht. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die neue Indikation in der bestehenden Zulassung und zwar auf Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 17 Jahren mit Multipler Sklerose.</p> <p><i>„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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie</i><i>oder</i><i>• Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. [1]</i> <p>Die Firma Biogen GmbH vertreibt mehrere Arzneimittel, die zur Behandlung der schubförmigen bzw. schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zugelassen sind (Avonex®, Plegridy®, Tecfidera®, Tysabri®). Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer von der</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung von Gilenya® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p> <p>Die vorliegende Bewertung betrifft eine pädiatrische Zulassungserweiterung und muss dieser besonderen Situation Rechnung tragen, da die Medikamentenentwicklung für Kinder durch nationale und internationale Behörden besonders gefördert wird. So unterliegt zum Beispiel prinzipiell jedes pharmazeutische Unternehmen, welches ein neues Medikament bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zulassen will, der <u>Pflicht</u>, einen entsprechenden Entwicklungsplan (Paediatric Investigation Plan, PIP) mit dem pädiatrischen Komitee der EMA zu vereinbaren oder sich in seltenen Ausnahmefällen von dieser Pflicht befreien zu lassen. Somit geht die EU-Verordnung über Kinderarzneimittel [2] sogar deutlich über die Mechanismen der Verordnung über Arzneimittel für seltene Leiden [3] hinaus, welche lediglich gewisse Anreize für die Unternehmen beinhaltet, jedoch keine obligaten Verpflichtungen enthält, von denen alle Arzneimittel prinzipiell betroffen sind.</p> <p>Studien mit Kindern sind mit einem sehr hohen Anspruch verbunden. Besonders schwierig gestaltet sich die Rekrutierung der Probanden: Die Patientengruppen sind oftmals klein, welches hohe Anforderungen an die Organisation der Rekrutierung, die Größe der Patientenpopulationen und folglich die Auswertung der Studien stellt. Gleichzeitig sind die Anforderungen an Sicherheit und Verträglichkeit in dieser vulnerablen Patientengruppe erhöht. Dieser Tatsache muss – analog zu Orphan Drug Verfahren - auch in der Nutzenbewertung mittels besonderer Maßstäbe gemäß § 35a SGB V Rechnung getragen werden.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Populationen A1 und B2</p> <p>Der G-BA bestimmt für die Patientenpopulation A1 und B2 als zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Therapie nach Maßgabe des Arztes‘ und nennt als geeigneten Komparator Natalizumab.</p> <p>Von den derzeit verfügbaren Eskalationstherapien der (hoch-) aktiven schubförmigen MS sind neben Fingolimod [1] auch Natalizumab [4], Alemtuzumab [5], Ocrelizumab [6] und Cladribin [7] zugelassen – jedoch keine davon mit expliziter pädiatrischer Zulassung.</p> <p>Die S1-Leitlinie ‚Pädiatrische Multiple Sklerose‘, die sich auf die wichtigsten Aspekte der Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose fokussiert, fasst zusammen, dass zur Behandlung im Kindes- und Jugendalter derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab besteht und bezieht sich hierzu auf Ergebnisse aus kleinen Fallserien [8]. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität [9]. So findet sich auch in der Fachinformation von Natalizumab der Hinweis auf eine Meta-Analyse nach Markteinführung mit Daten von 621 pädiatrischen MS-Patienten (medianes Alter 17 Jahre, Altersspanne 7 – 18 Jahre, 91 % ≥ 14 Jahre alt), die mit Natalizumab behandelt wurden. In dieser Analyse wurde bei einer kleinen Subgruppe von Patienten, bei denen Daten zur jährlichen Schubrate vor der Behandlung verfügbar waren (158 der 621 Patienten), eine Reduktion der jährlichen Schubrate von 1,466 (95 % KI 1,337; 1,604) vor der Behandlung auf 0,110 (95 % KI 0,094; 0,128) belegt [4].</p> <p>Anmerkung Biogen:</p> <p>Biogen unterstützt das Vorgehen des G-BA, die klinischen Leitlinien in dieser besonderen Bewertungssituation (pädiatrische Indikation) zu</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigen und in diesem Fall bei der Bestimmung eines geeigneten Komparators auch auf eine geringe Evidenzebene zurückzugreifen.	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Populationen A2 und B1</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Während der G-BA diese in der Bestimmung zur ZVT in den Patientengruppen A1 und B2 berücksichtigt und sogar der Zulassung voranstellt, ist die Bestimmung der ZVT in den definierten Patientengruppen A2 und B1 nicht nachvollziehbar. Es ergibt sich aus den Therapie-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose' kein Hinweis darauf, dass eine Umstellung von Glatirameracetat (GA) auf Interferon (IFN)-β oder umgekehrt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht: „Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0.“ [10] Das Umstellen wird nur in begründeten Einzelfällen bei leichten Schüben erwogen.</p> <p>Vielmehr wird eine Therapieeskalation bei (hoch-) aktiver Verlaufsform auf die Präparate Alemtuzumab [5], Fingolimod [1] oder Natalizumab [4] empfohlen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung Biogen:</p> <p>Aufgrund der mangelnden pädiatrischen Zulassung der oben genannten Präparate für die Therapieeskalation sollte analog zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation A1 und B2 für die Teilpopulation A2 und B1 ebenfalls die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Therapie nach Maßgabe des Arztes‘ bestimmt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Bewertung und Berücksichtigung von Endpunkten</p> <p>Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung den Endpunkt ‚Zeit bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubes‘ aufgrund der vorliegenden besonderen Bewertungssituation zur Bewertung des Endpunktkomplexes Krankheitsschübe herangezogen.</p> <p>Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide,</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt [11; 12].</p> <p>Die Schubraten sind dabei im frühen Erkrankungsverlauf generell meist höher als in späteren Phasen. Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich nach einem Schub die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens einen Punkt auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) [13]. Eine höhere Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [14]. Jede Art von Schub stellt ein schwerwiegendes Symptom bzw. mindestens eine schwerwiegende Folgekomplikation dar. Je länger ein Schub bzw. der erste Schub verhindert werden kann, desto langsamer ist die Progression der Erkrankung zu erwarten.</p> <p>Anmerkung Biogen:</p> <p>Biogen spricht sich dafür aus, dass die Endpunkte ‚Krankheitsschübe‘ und ‚bestätigte Krankheitsprogression‘, jeweils erhoben über die EDSS und die jeweiligen Funktionssysteme, regelhaft in den MS-Bewertungsverfahren berücksichtigt werden. Sie sollten in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen einbezogen und damit bei der entsprechenden Ableitung zum Zusatznutzen stärker gewichtet werden.</p>	<p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur Beurteilung der bestätigten Krankheitsschübe 2 Operationalisierungen herangezogen: Jährliche Rate bestätigter Schübe und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.</p>

Literaturverzeichnis

- 1. Novartis Europharm Limited 2011. Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln, Stand: Dezember 2018.
- 2. Europäisches Parlament 2006. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).
- 3. Europäisches Parlament 2000. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1).
- 4. Biogen Netherlands B.V. 2006. Fachinformation TYSABRI® 300 mg, Stand: August 2018.
- 5. Sanofi Belgium 2013. Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Oktober 2018.
- 6. Roche Registration GmbH 2018. Fachinformation Ocrevus®, Stand: Oktober 2018.
- 7. Merck Europe B.V. 2018. Fachinformation Mavenclad 10 mg Tabletten, Stand: Juli 2018.
- 8. Huppke, P., Stark, W., Zurcher, C., Huppke, B., Bruck, W. & Gartner, J. 2008. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 65, 1655-8.
- 9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2016. S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose.
- 10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Ergänzung: 2014.
- 11. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L. & Milanov, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13, 700-22.
- 12. Compston, A. & Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-31.
- 13. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255, 280-7.
- 14. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133, 1914-29.

-

5.7 Stellungnahme: Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Datum	22.04.2019
Stellungnahme zu	Fingolimod/Gilenya (2019-01-01-D-412)
Stellungnahme von	Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter (Prof. Dr. Jutta Gärtner und Prof. Dr. Peter Huppke)

Öffentliche Stellungnahme des Deutschen Zentrums für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter zum IQWiG-Bericht – Nr. 746 zur Nutzenbewertung von Fingolimod bei der Multiplen Sklerose bei Kindern und Jugendlichen

Der IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung von Fingolimod bei der Multiplen Sklerose (MS) bei Kindern und Jugendlichen beruht auf der Bewertung der PARADIGMS Studie. Tatsächlich ist diese Studie bislang die einzige publizierte randomisierte doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie, die für eine bereits im Kindes- und Jugendalter beginnende MS existiert. Die durch das IQWiG vorgenommene Bewertung des Nutzens von Fingolimod anhand der PARADIGMS Studie ist prinzipiell richtig und nachvollziehbar, wird aber der Bedeutung des Medikaments in der Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose nicht gerecht. Ein Grund hierfür ist auch, dass die internationale PARADIGMS Studie als eine Studie für den Einsatz von Fingolimod als Basistherapie konzipiert wurde. Während die FDA Fingolimod für die Anwendung als Basistherapie bei pädiatrischen MS Patienten zugelassen hat, beschränkt sich die EMA Zulassung auf die Eskalationstherapie.

Patienten mit pädiatrischer Multipler Sklerose haben eine deutlich höhere Entzündungsaktivität als Erwachsene, was klinisch durch eine höhere Schubfrequenz und durch eine höhere Läsionslast in der Darstellung des Gehirns und Rückenmarks mittels Magnetresonanztomographie belegt ist. Trotz einer guten Regeneration nach Schüben erreichen pädiatrische MS Patienten einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als Erwachsene. Der Anteil pädiatrischer MS Patienten, bei denen unter der Basistherapie weitere Schübe auftreten, ist hoch. Natalizumab und Fingolimod sind die am häufigsten als Eskalationstherapie für die pädiatrische MS angewandten Medikamente. Bei Jugendlichen, die positiv für den JC Virus sind und einen hohen Virustiter aufweisen, ist aufgrund des erhöhten Risikos einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), nicht Natalizumab sondern Fingolimod das primär angewandte Medikament einer Eskalationstherapie. Wie wir in einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie zeigen konnten, führt der Einsatz von Fingolimod als Eskalationstherapie nach Basistherapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat zu einer signifikanten Abnahme der klinischen Schubrate um 75% (Huppke et al. 2017). Zudem werden von den Patienten neben der deutlichen Schubratenreduktion auch die orale Einnahme von Fingolimod und das Fehlen der insbesondere unter Beta-Interferonen beschriebenen grippeähnlichen Nebenwirkungen im Alltag als sehr positiv empfunden.

Zusammengefasst möchten wir daher betonen, dass der Nutzen von Fingolimod in der Therapie der pädiatrischen MS für betroffene Kinder- und Jugendliche deutlich über dem im IQWiG-Bericht aufgeführten zusätzlichen Nutzen liegt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter (Prof. Dr. Jutta Gärtner und Prof. Dr. Peter Huppke)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen bei Kindern und Jugendlichen mit hochaktiver Multipler Sklerose (MS), die positiv für den JC Virus sind und einen hohen Virustiter aufweisen.	
Zusatznutzen bei Kindern und Jugendlichen mit MS durch <u>orale</u> Einnahme von Fingolimod.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Internationale PARADIGMS Studie als eine Studie für den Einsatz von Fingolimod als Basistherapie konzipiert; FDA-Zulassung für Fingolimod als Basistherapie bei pädiatrischen MS Patienten; dagegen EMA-Zulassung für Fingolimod als Eskalationstherapie bei pädiatrischen MS Patienten</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen eher durch die Bewertung der Wirksamkeit von Fingolimod und Natalizumab bei hochaktiver pädiatrischer MS abzuleiten (siehe Literatur Huppke et al. 2017).</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, Brück W, Gärtner J (2017): Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 1:1352458517732843.

5.8 Stellungnahme: Dr. Klaus Gehring

Datum	23.04.2019
Stellungnahme zu	Fingolimod (Gilenya®)
Stellungnahme von	Dr. Klaus Gehring Facharzt für Neurologie MS-Zentrum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Klaus Gehring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, der Erkrankungsgipfel liegt im frühen Erwachsenenalter. Der Verlauf bei erwachsenen Patienten ist in typischer Weise durch sowohl entzündlich getriebener wie auch degenerativ fortschreitender Erkrankungsaktivität geprägt. Dabei dominiert zu Beginn der Erkrankung meist die Inflammation, im weiteren Verlauf dann zunehmend die Degeneration. Multiple Sklerose bei Kindern stellt in dieser Einteilung eine Besonderheit dar, da sie ausschließlich entzündlich verläuft.</p> <p>Das Präparat Gilenya[®] (Fingolimod) ist bereits zur Behandlung der schubförmigen MS im Erwachsenenalter zugelassen. Die gegen einen wirksamen Komparator durchgeführte Studie, die im Wesentlichen dieser Zulassung zugrunde liegt (TRANSFORMS) hatte eine Verminderung der jährlichen Schubrate um 52% im Vergleich zu Interferon (IFN) beta 1a (Avonex[®]) gezeigt. In der Subgruppen-Analyse zeigt sich, dass jüngere Patienten besonders profitiert haben. So konnte die jährliche Schubrate bei Patienten im Alter von 30 Jahren und jünger um 64%, in der Altersgruppe 20 und jünger um 77% reduziert werden. In der jetzt vorliegenden Studie bei Kindern (PARADIGMS) gelang im Vergleich zu gleichen Prüfsubstanz sogar eine Verringerung um 82%. In der Subgruppen-Analyse zeigten in PARADIGMS Patienten in der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren den größten Nutzen, Schubratenreduktionen von 91,9 bis 94,6%. Das sind Behandlungsergebnisse, wie wir sie bislang nur bei hochwirksamen Therapien mit monoklonalen Antikörpern gesehen haben, welche aber</p>	

Stellungnehmer: Dr. Klaus Gehring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit deutlich mehr Therapie-assoziierten Risiken verknüpft sind. Auch haben therapienaive Patienten, also solche ohne Vortherapien den größten Benefit gehabt. Die Daten unterstreichen die Notwendigkeit, hochwirksam anti-entzündliche Substanzen bei entzündlichen Erkrankungen früh einzusetzen. Nicht unerheblich ist zudem die Nebenwirkungsarmut und insbesondere das Fehlen von IFN-typischen Nebeneffekten wie Reizungen an der Einstichstelle oder das Auftreten Grippe-ähnlicher Symptome, was besonders im Kindes- und Jugendalter entscheidend ist für Adhärenz und damit regelmäßige Anwendung.</p> <p>Zusammenfassend ist für das Präparat Gilenya[®] ein eindeutiger Zusatznutzen zu erkennen, sowohl bezogen auf die Wirksamkeit wie auch hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen. Aus Sicht der ambulanten Behandler ist die Substanz in der Behandlung von Patienten im erwachsenen und auch jugendlichen Alter unverzichtbar.</p>	

5.9 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2019
Stellungnahme zu	Fingolimod (Gilenya®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Fingolimod ist zugelassen als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei Patienten ab einem Alter von 10 Jahren mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie bzw. mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. Das neue Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren.</p> <p>Bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA vier Patientengruppen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kinder und Jugendliche ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die (a1) eine Eskalation der Therapie angezeigt ist (zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes) bzw.2. (a2) für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angezeigt ist (zVT: Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat);</p> <p>3. 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</p> <p>(b1) bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (zVT: Interferon-β 1a oder Interferon-β 1b oder Glatirameracetat) bzw.</p> <p>4. (b2) trotz krankheitsmodifizierender Therapie (zVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes).</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Patientengruppe (a2). Der Zusatznutzen ergibt sich aus Vorteilen beim Endpunkt „Bestätigte Krankheitsschübe“ in einer Teilpopulation der Studie PARADIGMS im Vergleich zu Interferon-β 1a.</p> <p>Für die anderen Patientengruppen (a1), (b1) und (b2) sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (a1) seien keine relevanten Daten vorgelegt worden. Für (b1) und (b2) wurden die vorgelegten Studienergebnisse aufgrund der Kritik an der Operationalisierung der Teilpopulationen bzw. der Umsetzung der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zVT als nicht verwertbar eingestuft.	
<p>Vorteile in der Lebensqualität sind zu berücksichtigen / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel</p> <p>Für die Patientengruppe (A2) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist, liegen gemäß den Dossierangaben Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mit dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0. Die positiven statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zugunsten von Fingolimod zeigen sich dabei sowohl bei der Analyse der Mittelwertdifferenzen wie auch bei den Responderanalysen.</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung lediglich die stetigen Analysen der Mittelwertdifferenzen zum PedsQL ein, hinterfragt jedoch die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Vorteile und berücksichtigt diese Ergebnisse deshalb nicht in seiner Aussage zum Zusatznutzen. Die Responderanalysen werden vom IQWiG ausgeschlossen. Als Begründung führt das Institut auf, dass die für die Responsekriterien verwendeten Minimal Important Differences (MID (Änderung um 4,4 Punkte des Gesamtscores beim Patientenfragebogen bzw. 4,5 Punkte beim</p>	<p>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-1 a-Therapie im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet, der in seinem Ausmaß aufgrund der unklaren klinischen Relevanz nicht quantifizierbar ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Elternfragebogen nicht validiert seien, da sie auf einer einmaligen Erhebung in einer Querschnittsstudie (Varni et al. 2003) beruhen.</p> <p>Damit ist festzustellen, dass die für die Analyse der Mittelwertdifferenzen sowie für die Responder-Analysen Vorteile in der Lebensqualität vom IQWiG unberücksichtigt bleiben. Diese Vorgehensweise des IQWiG ist dabei weder sachgerecht noch verhältnismäßig. Die Vorteile in der Lebensqualität müssen nach Auffassung des vfa in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Anzumerken ist dabei, dass der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien sich in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen einreicht, in denen das IQWiG gehäuft (auch die zuvor bereits akzeptierten) Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57, A18-68). Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind.</p> <p>Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWiG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der Analysen zu</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mittelwertdifferenzen laut IQWiG keine Aussage zur Relevanz der Effekte erlaube bzw. die weit konservativere Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt.</p> <p>Es ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern.</p>	
<p>Ergebnisse der PARADIGMS-Studie für die Patientengruppe der Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen</p> <p>Für die Patientengruppe der Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellungen (b1) und (b2)) stuft das IQWiG die vorgelegten Ergebnisse der PARADIGMS-Studie als nicht verwertbar ein und begründet dies primär mit angeblich fehlender Berücksichtigung</p>	<p>Für Patientengruppe b1) 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,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Teilkriteriums „mit Behinderungsprogression“ zur Operationalisierung der Teilpopulation. Nach Auffassung des IQWiG sei der EDSS-Gesamtscore zum Studieneinschluss insgesamt niedrig, so dass in der analysierten Teilpopulation auch Kinder und Jugendliche mit geringer Behinderungsbeeinträchtigung eingeschlossen waren, die nicht der Definition einer rasch fortschreitenden schweren RRMS mit mindestens 2-maliger Behinderungsprogression im vorhergehenden Jahr entsprechen würden. Als Folge bleiben die für die Patientengruppe der Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS vorliegenden Therapievorteile unberücksichtigt.</p> <p>Angesichts der sehr großen positiven Effekte (z.B. HR 0,16 [0,09; 0,29] für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“) erscheint jedoch die Vorgehensweise des IQWiG weder verhältnismäßig noch sachgerecht, selbst wenn potenzielle Unsicherheiten aufgrund der zusätzlichen Berücksichtigung von Kindern und Jugendliche, die zum Studieneinschluss noch eine geringe Behinderungsprogression hatten, bestehen sollten.</p> <p>Es ist ebenfalls festzustellen, dass das IQWiG bei seiner Nutzenbewertung die Besonderheiten in der Durchführung von Studien bei Kinderarzneimitteln unberücksichtigt lässt, obwohl der Gesetzgeber mit dem AM-VSG genau dies gefordert hat. Die Einschätzung des IQWiG widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die anhand der vorliegenden pädiatrischen Studie und der darin untersuchten Population von</p>	<p>die der Bewertung zugrunde lag, sind die Aussagen insgesamt mit großen Unsicherheiten behaftet</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Übereinstimmung der positiven Effekte bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen ausgeht bzw. sich für eine Erweiterung des zugelassenen Anwendungsgebiets auf Kinder und Jugendliche entscheidet (siehe Assessment report EMA/779102/2018). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der G-BA bei der Erwachsenenpopulation mit rasch fortschreitender schwerer RRMS für Fingolimod bereits einen Hinweis für geringen Zusatznutzen festgestellt hat.</p> <p>Insgesamt sind nach Auffassung des vfa die Ergebnisse der der PARADIGMS-Studie für die Patientengruppe der Kinder und Jugendliche (≥ 10 und < 18 Jahre) mit rasch fortschreitender schwerer RRMS in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.10 Stellungnahme: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Datum	22. April 2019
Stellungnahme zu	Fingolimod Anwendung bei Kindern und Jugendlichen \geq 10 Jahre
Stellungnahme von	Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) Geschäftsstelle: Haubensteigweg 19 87439 Kempten/A. Tel. 0831/960761-77 www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.org

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GNP, Prof. Dr. Rostasy

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Literatur zur Behandlung der kindlichen MS bezog sich bis vor kurzem ausschließlich auf kleine retrospektive Studien zu first-line Injektionstherapien mit Interferonen oder Glatirameracetat, einigen neuen oralen MS-Medikamenten und Natalizumab. Alle Studien haben in erster Linie die Verträglichkeit und das Sicherheitsprofil der jeweiligen Medikamente untersucht und nur indirekt Daten zur Wirksamkeit der jeweiligen Medikamente erheben können. Obwohl die Studien nicht dafür ausgerichtet waren, zeigt sich, dass die Medikamente ähnlich wie bei den Erwachsenen gut vertragen werden und auch zu einer Verringerung der Schubrate führen über den jeweiligen Beobachtungszeitraum.¹⁻⁸</p>	
<p>Vor kurzem wurden die Ergebnisse der PARADIGM-Studie publiziert, in der die Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1 a.i.m. in einem prospektiven, doppelt geblindeten kontrollierten Design bei 190 Kindern verglichen wurden. Nach 2 Jahren war die Schubrate bei Kindern, die Fingolimod erhielten, 80% niedriger im Vergleich zur Interferon-Gruppe. Aufgrund dieser Studiendaten wurde Fingolimod am 19.12.2018 für die Behandlung der RRMS bei Kindern ab 10 Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS in der EU zugelassen, die einen hochaktiven Krankheitsverlauf trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie haben.⁹</p>	
<p>Die PARADIGM Studie stellt einen Meilenstein in der Behandlung der kindlichen MS dar, und wird in Zukunft insbesondere für Kinder mit einer hoch-aktiven Verlaufsform eine neue und effektive Therapieoption</p>	

Stellungnehmer: GNP, Prof. Dr. Rostasy

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sein. Generell gilt, dass Kindern mit einer MS und leichten oder mittelschweren Verlaufsformen derzeit zunächst eine Therapie mit Interferon-beta-Präparaten oder Glatirameracetat erhalten. Bei der Diagnosestellung wird bei Kindern und Jugendlichen mit Hinweisen für eine hochaktive Verlaufsform – charakterisiert durch das Auftreten bzw. Vorhandensein von bereits 2 oder mehr Schüben mit zunehmender Behinderung und Nachweis ≥ 1 Gadolinium-anreichernden Läsion oder signifikanter Zunahme der T2-Läsionen – ist u.a. Fingolimod das Medikament der Wahl. Bei Kindern und Jugendlichen mit MS, die unter Therapie für eine initial mild/moderate Verlaufsform mindestens einen Schub unter Therapie und mindestens 9 T2 Läsionen oder mindestens eine neue Gadolinium-anreichernde Läsion sollte eine Therapieeskalation erfolgen. Hierfür stellt Fingolimod inzwischen das Medikament der ersten Wahl dar (siehe auch Stark, Gärtner 2019).¹⁰</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GNP, Prof. Dr. Rostasy

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Abs. 3 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die Therapieeskalation (Fragestellung A1) schlagen Stark, Gärtner et al.¹⁰ vor, dass aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der PARADIGM-Studie Fingolimod zur Therapieeskalation eingesetzt werden sollte. Weiterhin wird die Eskalation u.a. auf Fingolimod oder auch Natalizumab empfohlen weil sich in einer retrospektiven Untersuchung der Göttinger Kohorte gezeigt hat, dass insbesondere Kinder mit einer hoch-aktiven Verlaufsform einer MS, deutlich durch einer Eskalationstherapie profitieren.¹¹</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: siehe unten</p>	
S. 7, vorletz ter und letzter Absatz	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Identifikation, Interpretation und Bewertung des IQWiG der vorliegenden Studien, z.B. zur Fragestellung A2, erscheint unvollständig bzw. unverständlich. Unter Hinzuziehung und neuropädiatrisch-informierter Interpretation der hier angeführten Studien kommt die GNP für die deutschsprachigen Kinderneurologen zu einer abweichenden Einschätzung. Eine geänderte Bewertung des Nutzens von Fingolimod wird dringend</p>	

Stellungnehmer: GNP, Prof. Dr. Rostasy

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>empfohlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Fragestellung A1: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die eine Eskalationstherapie angezeigt ist</p> <p>Für Fragestellung A1 wurden keine relevante eine retrospektive Studie identifiziert. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Fragestellung sonit nicht belegt daher sehr wahrscheinlich.</p> <p>Fragestellung A2: vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapie angezeigt ist</p> <p>Für Fragestellung A2 ergibt sich für vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS, für die ein Wechsel der Basistherapie angezeigt ist, ein deutlicher Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-β 1a. Dieser basiert auf dem für den Endpunkt „bestätigte Krankheitsschübe“ beobachteten Vorteil von Fingolimod. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist deutlich. in der vorliegenden Datensituation nicht quantifizierbar</p>	<p>Für Patientenpopulation a2) 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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32: 211–213 (PDF folgt)
2. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001;139: 443–446 (PDF folgt)
3. Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66: 472–476 (PDF folgt)
4. Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, et al. Subcutaneous interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol* 2013;28: 849–856 (PDF folgt)
5. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013;70: 469–475
6. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol* 2015;15: 174
7. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The use of natalizumab in pediatric patients with active relapsing multiple sclerosis: a prospective study. *Pediatr Neurol* 2017;70: 56–60
8. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing MS (FOCUS). *Pediatr Neurol* 2018;83: 19–24
9. Chitnis T, Arnold D, Banwell B, et al. Fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;379: 1017–1027
10. Stark W., Gärtner J. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2019-167: 282-291
11. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017: 1352458417732843

5.11 Stellungnahme: Universitätsklinik Dresden

Datum	23.4.2019
Stellungnahme zu	Fingolimod
Stellungnahme von	Universitätsklinik Dresden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der kindlichen MS handelt es sich um eine deutlich seltenere Erkrankung als die Erwachsenen-MS. Die Subgruppeneinteilung ist daher nicht sinnvoll. Insbesondere kann die Aktivitätsdefinition in der Form nicht übertragen werden. Es gibt bislang keine Zulassungsstudie im kindlichen MS Anwendungsgebiet.</p> <p>Bei der Paradigms Studie handelt es sich um die erste Studie, die in randomisiert kontrollierter Art und Weise den Effekt zweier MS Therapien im kindlichen MS Bereich miteinander vergleicht. Durch die Subgruppenaufteilung werden wieder die Wirkstärken so abgeschwächt, dass die Studie unter Wert beurteilt wird. Man kann ja noch anfangen und die Kinder, die bei Vollmond geboren sind, als Subgruppe zu definieren. Es gibt keine Daten zu kindlichen Eskalationstherapien z.B. für die Beurteilung des Fingolimodeffektes muss das Gesamtstudienkollektiv berücksichtigt werden, einzelne Teilgruppen sind ohne Rational und allein Analogie aus dem Erwachsenenbereich, der aber signifikant unterschiedlich ist. Der GBA fordert Kinderstudien, hier wird eine hochqualitative Studie endlich einmal durchgeführt, was sehr schwierig war in der Praxis, wie ich es als Studienzentrum erlebt haben. Dann wird die Studie durch inadäquate Subgruppierung so zerfleddert, dass der Studienkern ausgehöhlt wird. Die Studie als ganzes zeigt die Potenz von FTY vs. INF.</p> <p>Insgesamt zeigt die Subgruppierung die Unkenntnis bezüglich der Entität kindliche MS.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das gesamte Dossier zur Nutzenbewertung stellt Analogien von kindlicher und Erwachsenen MS her, was aber nicht korrekt ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche mit MS zeigen 2-3fache Schubaktivität im Vergleich zu Erwachsenen. Das weist daraufhin, dass MS bei Kindern stärker von inflammatorischem Verlauf geprägt ist (1)• Kinder und Jugendliche mit MS erleiden häufiger schwere Schübe als Erwachsene (43–56% der Schübe bei Kinder vs. 10–17% der Schübe bei Erwachsenen wurden nach gleichen Beurteilungskriterien als „schwer“ eingestuft) (2)• Mehr als 40% der Kinder und Jugendliche mit MS, die initial mit injectable DMTs behandelt wurden, müssen auf ein hochwirksames DMT umgestellt werden (3)• Kinder und Jugendliche mit MS erreichen sowohl leichte als auch schwere Behinderung in jüngerem Alter als Erwachsene. Durchschnittliches Alter bei Konversion zu SPMS liegt für Kinder bei 41,4 Jahren, für Erwachsenen bei 52.1 Jahren (4).• Bei Kindern und Jugendlichen mit MS ist die Anzahl der Schübe in den ersten 2 Jahren der Erkrankung ein signifikanter Risikofaktor für eine frühere Progression. Jeder zusätzliche Schub in diesem frühen Zeitfenster erhöht die Progressionsrate auf EDSS 4,6 und 7 um 33, 36 bzw 41% und führt somit zu früherer Rollstuhlpflichtigkeit! (4)	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Zudem deuten mehrere Untersuchungen im Erwachsenenalter darauf hin, dass DMTs in RRMS effektiver sind, wenn sie im früheren Krankheitsstadium verabreicht werden. (Für Fingolomod: siehe PANGAEA Real World Daten, für INF (5, 6))	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Warum werden die relevanten Lebensqualitätseffekte nicht berücksichtigt? (seite 6)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>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.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) Gorman MP, et al. Arch Neurol. 2009;66(1):54–59
- (2) Fay AJ, et al. Mult Scler. 2012 Jul;18(7):1008–1012
- (3) **Yeh EA et al. Arch Neurol. 2011 ;68(4):437-444**
- (4) **Renoux C, et al. N Engl J Med. 2007;356(25):2603–2613**
- (5) **Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Ann Neurol 2009; 66:513–520.**
- (6) **(Waldman A, et al. Neurology. 2016;87:S74–81)**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Wirkstoff: Fingolimod

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Mai 2019
von 12:55 Uhr bis 13:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Biogen GmbH**:

Frau Gehmacher
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Celgene GmbH**:

Frau Briswalter
Frau Keuchel

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Flügel
Herr Schultheiß

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Ettle
Herr Dr. Kress
Herr Dr. Manrique
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Flacke
Herr Schellhorn

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Szilagyi
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich bitte um Entschuldigung für die Kühle; das soll nicht unfreundlich sein, wir wollen damit auch die Anhörungen nicht kürzer machen. Jetzt streikt mal die Fernwärme.

Wir haben uns zur Anhörung Fingolimod zusammengefunden. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren neues Anwendungsgebiet bzw. im Bewertungsverfahren Fingolimod für das neue Anwendungsgebiet Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen ab zehn Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2019, zu der zum einen Novartis Pharma als pharmazeutischer Unternehmer eine Stellungnahme abgegeben hat, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter sowie die Gesellschaft für Neuropädiatrie, dann Herr Dr. Gehring, Facharzt für Neurologie MS-Zentrum, Herr Professor Ziemssen von der Uniklinik in Dresden, ferner Celgene, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Roche Pharma und Biogen GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Ich bitte Sie zugleich, danach in der Anhörung jeweils Namen und entsendendes Unternehmen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon zu benutzen. Für Novartis müssten Herr Dr. Kress, Herr Dr. Ettle, Herr Dr. Manrique und Herr Dr. Wasmuth da sein – ja. Dann müsste Herr Professor Dr. Rostasy vom Uniklinikum Dresden da sein. – Er ist nicht da, er hat sich abgemeldet. Dann haben wir heute überhaupt keinen Kliniker; das ist schade. Anwesend müssten weiter Frau Gehmacher und Frau Piesnila-Frank von Biogen sein – ja –, dann Frau Briswalter und Frau Keuchel von Celgene – ja –, weiter Frau Flügel und Herr Schultheiß von Merck – ja –, Herr Dr. Flacke und Herr Schellhorn von Roche – ja –, Frau Dr. Szilagyí und Herr Volz von Sanofi – jawohl – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner vom vfa – jetzt sind sie wieder beide da. – Seien Sie herzlich willkommen, Herr Werner; wir haben Sie heute Morgen vermisst.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen.

Wir haben keine Kliniker hier. Deshalb sind die Fragen an die Kliniker, die mich interessiert hätten, relativ in den luftleeren Raum gestellt. Aber vielleicht können wir trotzdem nachher doch am Rande darüber sprechen. Für mich wäre interessant, wie derzeit Kinder und Jugendliche mit MS in der klinischen Praxis behandelt werden, insbesondere wie mit Patienten umgegangen wird, die für die Gabe eines Basistherapeutikums nicht mehr infrage kommen oder für die die Gabe nicht ausreichend ist. Da geht es um die Effekte von Fingolimod aus klinischer Sicht; das geht auch in den luftleeren Raum.

Vom pU würde mich interessieren, wie mit den fehlenden Werten bei dem Fragebogen PedsQL, also zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in der Studie PARADIGMS umgegangen worden ist. Aber selbstverständlich können und sollten wir auch über alle anderen relevanten Fragestellungen sprechen. – Ich nehme an, Herr Kress, Sie fangen an.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung, in der es um Fingolimod

im neuen Anwendungsgebiet Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen geht. Ich möchte meine Kollegen kurz vorstellen. Es sind Herr Santiago Manrique und Herr Benjamin Ettle zu meiner Rechten aus der Medizin. Zu meiner Linken sitzt Herr Timo Wasmuth, der zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen ausführen wird. Mein Name ist Andreas Kress; ich leite bei Novartis den Bereich Market Access.

Wie gesagt, es geht um den Wirkstoff Fingolimod in der Indikation Multiple Sklerose bei Kindern und Jugendlichen, zum Glück eine sehr seltene Erkrankung. Obwohl es nur wenige Patienten gibt, ist es gelungen, diese randomisierte und kontrollierte Studie gegen einen aktiven Komparator durchzuführen, meines Erachtens mit sehr positiven Ergebnissen. Wir sehen in der gesamten Population Vorteile bei der Schubrate, der Progression und der Lebensqualität. Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir zusätzliche Analysen eingereicht. Ich möchte kurz darstellen, wie es dazu kam.

Das Dossier, das wir eingereicht haben, war auf Basis einer Beratung zur Erstlinienbehandlung bei Kindern im Jahr 2015 gestaltet. Bei Erstellung des Dossiers lag außerdem der Beschluss zur Zweitlinientherapie bei Erwachsenen vom Jahr 2016 vor. Es war sehr lange unklar, wie das letztendlich für die Zulassung aussehen wird. Es kam dann eben zur Zweitlinienzulassung. Nach Verfahrensstart hat uns der G-BA dankenswerterweise über die geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. Der aktuelle Bericht des IQWiG basiert auf dieser neuen Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend haben wir die Analysen mit unserer Stellungnahme neu eingereicht.

Im Folgenden möchte ich kurz auf den IQWiG-Bericht eingehen. Auf Basis der eigenen Berechnung stellt das IQWiG einen Zusatznutzen von Fingolimod fest. Dieser Zusatznutzen besteht in der Subpopulation a2. Das sind Kinder mit hochaktiver Multipler Sklerose, für die ein Wechsel in der Basistherapie angezeigt ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens war in der vorliegenden Datensituation nicht quantifizierbar, und ebenso war die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Daher haben wir mit der Stellungnahme die geforderten Daten oder die noch fehlenden Daten zur Subpopulation a2 nachgereicht. Diese Daten umfassen zudem Angaben zu Patientencharakteristika, zur Lebensqualität und zur Sicherheit. Damit kann man die Auswertung zur Subpopulation a2 vervollständigen und die Ergebnissicherheit erhöhen. Auf Basis dieser Daten ergibt sich auch bei Kindern mit hochaktiver Multipler Sklerose, für die ein Wechsel in der Basistherapie angezeigt ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer Multipler Sklerose wurde in vorbehandelte und therapienaive Patienten unterteilt, eben die Population b1, therapienaive Kinder, und b2, vorbehandelte Kinder. Das IQWiG sieht für die Population b1, also die therapienaiven Patienten, die PARADIGMS-Studie als grundsätzlich geeignet an. Aufgrund der gewählten Operationalisierung der Population wurde allerdings keine Bewertung vorgenommen. Wir haben daher für die Stellungnahme die Operationalisierung entsprechend den Hinweisen des IQWiG angepasst und mit der Stellungnahme eingereicht. Danach zeigt sich auch in der Schubratenreduktion weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod, und es ergibt sich folglich auch für die Kinder mit rasch fortschreitender Multipler Sklerose ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Insgesamt ergibt sich daher in beiden Populationen, die wir angesprochen haben, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fingolimod bei Kindern mit Multipler Sklerose. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kress. – Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Anmerkungen zu Ihrer Einleitung und auch zu Ihrer Stellungnahme sowie eine konkrete Nachfrage.

Die erste Anmerkung bezieht sich zunächst auf die nachgereichten Daten zu der Population a2. Da haben Sie gerade beschrieben, was Sie nachgereicht haben. Man wird sich einfach anschauen müssen, was das dann bedeutet. Dazu haben wir jetzt erst mal konkret keine Nachfragen.

Ich glaube, ein Punkt ist wichtig, und das ist die zweite Anmerkung mit Blick auf das Verfahren. Sie haben in Ihrem Dossier und auch in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie von der Feststellung der EMA hinsichtlich des konkreten Anwendungsgebietes überrascht wurden. Wir befinden uns hier in einer eher außergewöhnlichen Situation, nämlich dass Sie ein Dossier vorgelegt haben, und zwar ohne eine aktualisierte Beratung zu dem konkreten Anwendungsgebiet, was dazu geführt hat, dass die Auswertung, die Sie im ursprünglichen Dossier vorgenommen haben, nicht zielgerichtet auf das tatsächliche Anwendungsgebiet ausgerichtet war.

Wir waren ein bisschen überrascht, dass Sie davon überrascht waren; denn es ist so, dass schon alleine in den öffentlich zugänglichen Unterlagen der EMA, im CHMP, Minutes der Sitzung aus dem März 2018, bereits der Hinweis beschrieben ist, dass das CHMP die Zulassungserweiterung, die Sie angestrebt haben, kritisch sieht, nämlich eine Erstlinientherapie bei Kindern kritisch sieht, sodass schon zu diesem Zeitpunkt eigentlich klar war, dass Sie eine Zulassung auf eine Zweitlinientherapie bekommen.

Die EMA hat dann entsprechende Fragen an Sie gestellt, die Sie auch beantwortet haben, und bereits im Sommer des Jahres 2018 hat die EMA in der Rückantwort an Sie festgestellt, dass, wenn man davon ausgeht, aufgrund der Ähnlichkeit der Daten wie bei den Erwachsenen nicht von einer Erstlinientherapie, sondern nur von einer Zweitlinientherapie, nämlich mit einer konkreten Formulierung wie bei den Erwachsenen, auszugehen ist. Also wussten Sie eigentlich schon im Juli, dass es darauf hinauslaufen wird, und es wäre natürlich ausreichend Zeit gewesen, um einen Antrag auf eine Beratung zu stellen. Man kann hier also nur feststellen: Da haben Sie etwas verpasst. Es wäre für das Verfahren sicherlich sinnvoller gewesen, hier tatsächlich frühzeitig eine Beratung anzufordern. Wie gesagt, die öffentlichen Daten zeigen auch, dass das frühzeitig klar gewesen sein musste.

Meine konkrete Nachfrage bezieht sich jetzt auf die Population b1. Da geht es um die Operationalisierung der rasch fortschreitenden Multiplen Sklerose. Weil die Definition unter anderem beinhaltet, eine zweifache Behinderungsprogression, gemessen am EDSS, festzustellen, war unser Hinweis, dass Ihre Operationalisierung, Kinder und Jugendliche mit einem EDSS-Wert von null einzuschließen, dies erst einmal von der Theorie her nicht erfüllen kann. Nun haben Sie in Ihrer Stellungnahme eine Auswertung vorgelegt, die alle Kinder nicht berücksichtigte, die einen EDSS von null haben. So weit, so gut erst mal. Das berücksichtigt aber noch nicht die Frage, ob die Kinder ab einem EDSS-Wert von eins tatsächlich eine zweimalige Behinderungsprogression in den zwölf Monaten zuvor hatten. Meine konkrete Frage an dieser Stelle ist: Warum haben Sie das nicht konkret operationalisiert? Die Folgefrage dazu lautet vielleicht: Können Sie das auf Basis der Daten, die Ihnen zu dieser Studie vorliegen, überhaupt operationalisieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was macht das? – Herr Wasmuth, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ich würde gern erst mal zu der ersten Anmerkung noch eine Anmerkung zum Thema der Beratungsanfrage machen. – Sie haben Recht, es ist immer hilfreich, eine Beratung für ein AMNOG-Verfahren zu haben. Ich glaube, in der Geschäftsstelle ist auch soweit bekannt, dass wir das typischerweise sehr häufig nutzen. Wir werden auch diese Woche wieder zweimal für Beratungen hier sein.

Zu der Frage, warum wir das hier zumindest für das vorliegende Label nicht gemacht haben, vorweg dies: Es gab eine Beratung zum First-line-Label; wir haben also hier auch eine Beratung gehabt. Dann gab es eben, wie Sie korrekt angesprochen haben, Herr Kaiser, die Diskussion mit der EMA rund um das Second-line-Label. Ja, es war tatsächlich bekannt – da stimme ich Ihnen zu –, dass es ein Second-line-Label gibt. Die spannende Frage ist aber folgende, und danach fragt uns der G-BA jedes Mal und auch zu Recht in der Beratungsanfrage: Wie genau sieht denn das Anwendungsgebiet aus? Das ist ja die entscheidende Frage, dass es Second-line nicht einfach nur als Second-line gibt, sondern es unterschiedliche Arten von Second-line gibt, die hier in der Diskussion waren.

Das war eben bis zum Schluss tatsächlich noch offen. Hierzu gab es noch Mitte September, ganz konkret am 14. September, tatsächlich eine Änderung des Rapporteurs, der an dieser Stelle seine Meinung noch einmal geändert hat. Somit ergab sich die Situation, dass wir, obwohl schon im September, dort nochmals eine Änderung bekamen und wir Ende September dann CHMP hatten. Es stellte sich die Frage, eine Beratungsanfrage vorzubereiten, den Slot beim G-BA zu buchen – acht Wochen Vorlauf, eventuell zehn Wochen mit Prüfung –, womit wir einfach schon in der Zeit waren, da wir das Dossier eingereicht haben.

Hinzu kam, dass das Label dann am Ende exakt mit demjenigen für Erwachsene übereinstimmte. Zu dem Erwachsenenlabel hatten wir ja schon einen G-BA-Beschluss von 2016, der sich auf das exakt identische Label bezieht, und entsprechend haben wir die Auswertung im Dossier gemacht. Mit der Kenntnis von heute – dankenswerterweise gab es noch einmal ein Schreiben vom G-BA zur Neufestlegung der zVT im Januar dieses Jahres –, mit dem Wissen von heute hätten wir das anders gemacht. Mit dem Wissen von damals wäre es zeitlich nicht mehr möglich gewesen, nicht deshalb, weil wir nicht wussten, dass es auf ein Second-line-Label hinausläuft, sondern weil wir nicht sagen konnten, was genau das Second-line-Label ist. Ich weiß, es ist für alle Beteiligten eine schwierige Situation, wenn die Daten erst im Prozess kommen; aber hier war es leider nicht anders möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kurzer Einwurf von mir: Für spontane Anwendungsgebietsänderungen, die sich so by the way ergeben, haben wir immer Zeit, weil wir dann den Druck sehen, dass Sie eben das Dossier vorlegen müssen. Dann gelten die normalen Slots nicht, nach dem Motto, wir kommen da irgendwann mal in drei Jahren mit irgendetwas. – Dies sage ich nur, damit es der guten Ordnung halber und der Betriebshygiene wegen hier öffentlich dokumentiert ist. Wir werden ja demnächst auch im Internet übertragen, Gott sei Dank nicht in den Unterausschusssitzungen und in den Anhörungen. Aber der Grund ist ja, dass endlich einmal Transparenz hergestellt werden soll, obwohl ja jedermann diese Anhörungsprotokolle lesen kann.

So, zweiter Teil, der spannende. Bitte schön.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Es geht um die Definition „rasches Fortschreiten“ und um die Operationalisierung, wie wir sie in unserer Stellungnahme vorgenommen haben. Zunächst

einmal als Anmerkung: Die Auswertung, die wir machen, muss zur Definition des G-BA passen. Lassen Sie uns noch einmal gemeinsam anschauen: Was steht dazu im Anwendungsgebiet? Da stehen auf der einen Seite Schübe und auf der anderen Seite die Behinderungsprogression. Das haben wir auch so operationalisiert. Wir haben Patienten mit mindestens zwei Schüben in die Population eingeschlossen, während wir diejenigen Patienten, die eben keine Behinderungsprogression hatten, wie Sie richtig gesagt haben, ausgeschlossen haben. So haben wir es dann vorgelegt, und dort sehen wir einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Schubratenreduktion für Fingolimod gegen Interferon, und deswegen sagen wir, es ist ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Mir ist durchaus klar, dass es diese verschiedenen Komponenten gibt. Mir geht es um die Behinderungsprogression. Diese Frage haben Sie gerade nicht beantwortet. Sie haben gesagt, Sie haben die Behinderungsprogression operationalisiert.

Eigentlich haben Sie gerade gesagt, dass Sie diejenigen Patienten herausgenommen haben, die einen EDSS-Wert von null hatten. Das bedeutet nicht, dass Sie die Komponente „Zweimalige Behinderungsprogression in den vorhergehenden zwölf Monaten“ explizit betrachtet haben. Meine konkrete Frage war: Haben Sie dies betrachtet? Wenn die Antwort Nein ist, schließen sich die Fragen an, warum Sie es nicht betrachtet haben und ob Sie das überhaupt aus Ihren Daten betrachten können; denn dafür müssen Sie für alle eingeschlossenen Kinder für die vorhergehenden zwölf Monate die Information haben, ob eine Behinderungsprogression stattgefunden hat bzw. wie viele Behinderungsprogressionen stattgefunden haben, weil es nicht darum geht, ob ein EDSS-Wert von eins zu Baseline bestand, sondern ob im Verlauf der zwölf Monate vorher zwei definierte Behinderungsprogressionen stattgefunden haben. Das ist ein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Zunächst einmal, wie ich gerade angemerkt habe, geht es auf der einen Seite um das Anwendungsgebiet. Sie reden von einer zweimaligen Behinderungsprogression, die so im genauen Wortlaut nicht im Anwendungsgebiet steht. Deswegen lassen Sie uns kurz einen Blick auf die Population werfen, die wir hier betrachtet haben; denn es geht ja letztlich um die Definition, was „rasch fortschreitend“ ist.

Wir hatten in dieser Subpopulation 29 Patienten eingeschlossen, und die Diagnose war im Mittel weniger als acht Monate vor Studieneinschluss gestellt worden. Trotz der Diagnose nur acht Monate vor Studieneinschluss hatten die Patienten zwei und mehr Schübe und bei Einschluss eine Behinderung, also eben EDSS nicht null, die Sie auch korrekt angemerkt haben. Das entspricht der Definition im Anwendungsgebiet „rasch fortschreitend“. Erlauben Sie mir noch folgenden Hinweis: Obwohl wir eben nur diese 29 Patienten betrachten konnten, sehen wir bei diesen Kindern mit rasch fortschreitender schwerer MS eine signifikante Reduktion der Schubrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich mache einen dritten Versuch, aber mehr Versuche mache ich nicht. Ich wäre dankbar, wenn Sie die Frage beantworten würden.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Ihre Frage bezieht sich darauf, ob wir die zweimalige Behinderungsprogression in der Studie darstellen können?

(Herr Dr. Kaiser: So ist es!)

– Das konnten wir mit der Studie nicht darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielleicht noch in Ergänzung dazu. Die Frage ist, ob das an der Stelle überhaupt in dieser Population zwingend notwendig ist. Wenn man das Anwendungsgebiet anschaut, dann steht da „zwei Schübe mit Behinderungsprogression“; da steht beispielsweise nicht „mit jeweils einer Behinderungsprogression“. Ich will nicht sagen, dass man das nicht so auslegen kann, wie Sie es machen, Herr Kaiser. Das ist eine Möglichkeit der Auslegung; das ist aus unserer Sicht aber nicht die einzig mögliche. Ich glaube, es gibt verschiedene Möglichkeiten, sich diesen Patienten mit rasch fortschreitender MS zu nähern. Wir denken, dass diejenigen, die wir jetzt in der Analyse haben, auf jeden Fall dieser Population entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann die Frage: Sind Sie sicher, dass bei allen Patienten, die Sie jetzt eingeschlossen haben, nämlich denjenigen mit einem EDSS-Wert von > 1 , diese Behinderungsprogression in den letzten zwölf Monaten vor Studieneinschluss stattgefunden hat? Denn das könnten theoretisch auch Patientinnen und Patienten sein, also Kinder und Jugendliche, deren Diagnose länger als zwölf Monate zurückliegt, die zum Beispiel vor 18 Monaten einen EDSS-Wert von 2 hatten und bei denen er in dem Jahr vor dem Studieneinschluss sogar auf 1 heruntergegangen ist. Können Sie das sicherstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, nochmals Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Das ist eine sehr gute Anmerkung. Diese Frage stellt sich natürlich. Das hatte ich im Vorfeld auf die Frage zuvor kurz ausgeführt. Die 29 Patienten hatten die Diagnose im Mittel weniger als acht Monate, und bei diesen 29 Patienten erfolgte die Diagnosestellung lediglich bei 2 Patienten länger als zwölf Monate vor der Studie. Das heißt, wir können dahin gehend sagen, dass in den letzten zwölf Monaten 27 der 29 Patienten die MS hatten, und deswegen gehen wir davon aus, dass auch der Großteil dieser Patienten die Behinderungsprogression in diesem Jahr erfahren hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Scheiderbauer.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ich hätte dazu auch noch eine Frage. Können Sie sicher sein, dass die Patienten, die die Diagnosestellung hatten, nicht schon vor Stellung der Diagnose einen erhöhten EDSS hatten – das ist eine multizentrische und multinationale Studie, und es gibt ja Länder mit ganz anderen Gesundheitssystemen, wo man auch die MRT nicht so verfügbar hat –, sodass sie vielleicht schon mit einem fortgeschrittenen EDSS kommen? Es gibt ja einige Patienten – ich weiß nicht, wie viele, aber wenn man Median, arithmetisches Mittel und die Spanne dieser Patienten sieht, doch einige –, die bereits bis zu elf Jahre Zeitabstand zu ihren ersten Symptomen haben. Nun weiß man natürlich nicht, welche dieser Betroffenen dieser Subpopulation angehören. Im Grunde ist das eine so kleine Fallzahl, dass

ich mir die Patienten am liebsten alle einzeln daraufhin anguckte, welche Art Erkrankungsverlauf sie haben, einmal abgesehen davon, dass es zu wenige Patienten sind, um eine gute Aussage zur Wirksamkeit zu treffen. Aber können Sie dies sicherstellen? Ich frage danach, weil Diagnose in diesem Kollektiv meines Erachtens nicht gleich EDSS null ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Ganz generell ist, wie wir an dieser jetzt schon sehr intensiven Diskussion sehen, das Thema der rasch fortschreitenden, schweren MS sicherlich ein sehr komplexes Thema. Lassen Sie uns in diesem Zusammenhang einmal Besonderheiten der kindlichen MS klarmachen, die vielleicht auch diese Einordnung von „rasch fortschreitend“ etwas leichter machen.

Auf der einen Seite haben Kinder im Mittel häufiger Schübe als Erwachsene. In dieser diskutierten Subpopulation, die wir eingereicht haben, waren dies bis zu vier Schübe im letzten Jahr vor Einschluss. Wenn man diese hohe Anzahl an Schüben sieht, fällt es generell schwer, Behinderungsprogression einem bestimmten Schub zuzuordnen. Auf der anderen Seite – das ist meines Erachtens ein typisches Zeichen der kindlichen MS – können Schübe besser kompensiert werden. Eine bestätigte Behinderung verwächst sich oft.

Ich kann Ihnen gern mal ein Beispiel aus der Studie geben. Ein Patient, der bei Einschluss ohne Behinderung war, bei dem also bei Studieneinschluss noch keine Behinderung vorhanden war, hatte im Januar 2016 einen schweren Schub mit einem längeren Krankenhausaufenthalt. Der EDSS ging dabei auf 3. Im April 2016, also drei Monate später, war der EDSS immer noch auf 1,5; wir hatten also eine bestätigte Behinderungsprogression. Im Juli 2016, also wiederum drei Monate später, ging der EDSS noch mal zurück auf 1. Das hat sich im Oktober 2016 bestätigt, also immer noch EDSS 1. Aber nun, im Januar 2017, also ein ganzes Jahr nach dem Schub, ging der EDSS erstmals wieder auf null zurück.

Dies zeigt, wie schwierig das Thema Behinderungsprogression generell in der kindlichen MS ist, und deswegen haben wir es so operationalisiert, dass wir eben bei Einschluss vorhandene EDSS-Werte genommen haben, mindestens 1, sodass Kinder ohne Behinderung bei Studienbeginn nicht betrachtet wurden. Unter Berücksichtigung aller genannten Fakten ist dies eine sinnvolle und geeignete Operationalisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich einmal versuchen, diese Diskussion zusammenzufassen? – Letztendlich gilt: Unabhängig davon, ob man eine Behinderungsprogression, zwei oder drei nimmt, ist die Situation so, dass Sie eine Annäherung haben – ich glaube auch, dass erst einmal die Annäherung mit einem EDSS-Mindestwert von 1 sicherlich besser ist, als schlicht und einfach alle einzuschließen, die einen EDSS-Wert von null haben –, Sie aber ganz konkret aufgrund der fehlenden Erhebung dieser Information in dieser Studie über den tatsächlichen Verlauf zwölf Monate vor Studie nichts sagen können. Sie können nur vermuten, aber Sie können eigentlich nichts sagen. Sie können also nicht sagen, ob diese Kinder in den zwölf Monaten vorher eine Behinderungsprogression hatten oder nicht. Das lässt sich letztendlich nicht feststellen; das haben Sie ja selber gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik? – Okay. Das ist so. – Weitere Fragen? – Ja bitte schön, noch einmal Frau Scheiderbauer.

Frau Dr. Scheiderbauer: Ich bedanke mich für die Erklärung. Das hatte ich mir so vorgestellt, weil das für Kinder typisch ist; Sie haben das ja jetzt gerade ausgeführt.

Es ist allerdings so, dass wir hier ein Medikament zur Verfügung haben, hinsichtlich dessen wir in dieser ganz jungen Population keinerlei Daten zur Langzeitwirksamkeit und auch nicht zum Langzeitnebenwirkungsprofil haben. In dem jetzt geschilderten Fall, in dem der EDSS wieder auf null herunterging, war dies meines Erachtens für diese Familie und das betroffene Kind ein Höllenjahr, und das ist auch sehr schwierig auszuhalten. Dennoch ist die Frage, ob man die Verwendung einer Substanz, die nach vielen Jahren bei einem so jungen Kollektiv ein schweres Risiko darstellen kann, verantworten kann, wenn die Behinderung ohnehin so gut zurückgeht. Also, das ist eine Ermessenssache. Wie Sie gesagt haben, ist eine rasch fortschreitende Behinderung in dem Alter im Sinne einer bleibenden Behinderung schwierig zu operationalisieren, oder es kommt ganz wenig vor. Das ist ein Gesichtspunkt, den ich noch einbringen wollte.

Aber die Frage, die ich anschlieÙe, bezieht sich auf Folgendes: Sie haben den Endpunkt „Progression der Behinderung“ und den Endpunkt „Verbesserung der Behinderung“. Wie stufen Sie das ein? Ich mache Ihnen einen Vorschlag, wie ich es einstufen würde: Progression der Behinderung kommt eben aus den geschilderten Gründen gar nicht so oft vor, weil die Rückbildung gut ist, und die Verbesserung der Behinderung kommt signifikant häufiger vor, weil die Patienten aufgrund ihrer guten Schubvermeidung mehr Zeit haben, sich zu erholen. Aber wie stufen Sie das im Hinblick auf die langfristige Prognose ein? Wie relevant ist das, weil man ja noch ein ganzes Leben vor sich hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Ganz generell auf Ihre Frage eingehend: Wir führen auf, dass einerseits die Vermeidung der Behinderungsprogression ein wichtiger Langzeittherapieerfolg bei der MS ist. Auf der anderen Seite steht auch der Schub als akutes Phänomen, der für die Patienten hochgradig belastend und für die ganze Familie einschränkend ist. In der Studie sehen wir über die ganze Population und auch über die Subpopulationen hinweg die deutlich positiven Effekte von Fingolimod auf die Schubrate. Die von Ihnen richtig angemerkte Problematik der Behinderungsprogression sehen wir vollkommen genauso. Die Vermeidung der Behinderungsprogression ist eine langfristige Konsequenz der guten Schubratenprophylaxe. Diesen kausalen Zusammenhang gibt es: je mehr Schübe, desto höher die Behinderungsprogression. Da sehen wir natürlich die positiven Effekte von Fingolimod.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faßhauer.

Frau Dr. Faßhauer: Natürlich ist es keine Schubbehandlung, die mit Fingolimod ausgeführt wird. Aber mir geht es hier aus Patientensicht auch um die Nebenwirkungen des Präparates. Was ja bei pädiatrischen Patienten ins Auge fällt, ist die mit 5,6 Prozent angegebene Häufigkeit von epileptischen Anfällen im Vergleich zu den Interferon-Patienten und auch zu erwachsenen Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden. Zudem interessiert mich natürlich auch, da wir hier von Kindern reden, die dem Sonnenschein in stärkerem Maße als Erwachsene ausgesetzt sind, wie es mit Basaliomen und Melanomen als Langzeitwirkung aussieht. Haben Sie darüber und hinsichtlich der Epilepsie Zahlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Dr. Ettle (Novartis): Sie sprechen die Sicherheit an, sicherlich eines der zentralen Themen gerade bei den Jugendlichen und Kindern mit MS. Es geht hier um die PARADIGMS-Studie. Das ist unsere Grundlage auf der einen Seite für die Zulassung, auf der anderen Seite für die hier diskutierte frühe Nutzenbewertung. Schauen Sie mit den Augen eines Arztes auf die PARADIGMS-Studie: Da sieht man ja, dass es Signale gibt, und diese Signale sind ernst zu nehmen. Sie sind auch in der Fachinformation und im Risikomanagementplan entsprechend abgebildet. Dazu zählen auch die von Ihnen angesprochenen epileptischen Anfälle.

Betrachtet man die PARADIGMS-Studie aber mit den Augen eines Statistikers, so sieht man, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Interferon und Fingolimod da ist. Die Studie zeigt, dass Fingolimod bei Kindern mit MS nicht nur hochwirksam ist, sondern auch sicher. Dennoch möchte ich am Ende meiner Ausführungen hier klarstellen, dass die Sicherheit absolut die höchste Priorität hat. Wir werden im jährlichen Sicherheitsreport, den wir auch an die Zulassungsbehörden schicken, natürlich sämtlichen Hinweisen nachgehen und dann selbstverständlich periodische Updates geben. Da haben Sie vollkommen Recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur, damit das nicht so stehenbleibt, „aus Sicht eines Statistikers“. Aus Sicht eines Statistikers sind die Daten aufgrund der geringen Fallzahlen vereinbar mit einer fast zwölfwach erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, weil das Konfidenzintervall so breit ist. Also, ein bisschen Vorsicht mit der Formulierung „aus der Sicht eines Statistikers“, dass das Präparat kein Problem sei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine mehr? – Doch. Bitte schön, Frau Mai.

Frau Dr. Mai: Wir sprechen hier von einem S1p-Rezeptor-Agonisten. Selbstverständlich habe ich mich im Vorfeld noch mal informiert, dass der S1p-Signalweg natürlich auch auf deutlich anderen Organsystemen als jetzt nur dem Lymphsystem und dem neuronalen System vorhanden ist. Können Sie mir etwas dazu sagen – leider sind die Kliniker ja nicht da –, wie sich das auf einen sich entwickelnden oder einen reifenden Körper auswirkt, weil ja auch der S1p-Signalweg in anderen Organsystemen deutlich vorherrscht und eben mit dem Agonisten da ebenfalls eingegriffen wird? Können Sie auch etwas hinsichtlich der mittel- und langfristigen Wirkungen darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Das ist sicherlich eine sehr berechtigte und gute Frage, Frau Mai. Es geht natürlich auch ins Spekulative. Es liegen wenig Daten dazu vor, was Fingolimod in anderen Organen bewirkt. Was wir natürlich sehr gut wissen, wozu wir Fragen auch sehr gut beantworten können und wozu die Forschung sehr weit gediehen ist, sind die Effekte, die Fingolimod oder ein S1p-Rezeptor-Modulator im Gehirn hat. Im Gehirn sind verschiedenste Zelltypen vorhanden. Da haben wir auf der einen Seite natürlich die Nervenzellen, die Neuronen. Auf der anderen Seite haben wir aber auch unterstützende Zellen: Astrozyten, Gliazellen. Wir sehen auf beiden Zelltypen im Gehirn den S1p-Rezeptor ausgeprägt. Da

sehen wir auch, zumindest aus präklinischen Studien – da müssen Sie verzeihen; ich glaube, da gibt es auch keine Studien beim Menschen, die das genauer untersuchen –, dass Fingolimod positive Effekte auf die Regeneration des Gehirns hat, positive Effekte, antiinflammatorisch, was die Astrozyten oder die Mikrogliazellen im Gehirn machen, und wir sehen dadurch auch einen gewissen neuroprotektiven Effekt, können also sagen, dass wir hinsichtlich der S1p-Rezeptor-Modulation – zumindest, was das gut beforschte Gehirn betrifft – eher positive Effekte erwarten. Wie gesagt, das betrifft sicherlich den spekulativen Bereich. Dafür gibt es in Bezug auf den Menschen einfach wenig Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.– Fragen? – Bitte schön, noch mal Frau Scheiderhauer.

Frau Dr. Scheiderhauer: Ich habe eine Frage zu den kognitiven Problemen. Auch wenn Sie eben ausgeführt haben, dass sich bei Kindern die Schwerbehinderung im eigentlichen Sinne, die man sieht, zurückbildet, so haben mir doch viele aus dem Kreis betroffener Eltern geschildert, dass ihre Kinder durch die MS kognitive Probleme bekommen, die auch sehr ausgeprägt sein können. Das kann ich mir gut erklären, auch aus persönlichen Erfahrungen mit Entzündungsvorgängen im Gehirn. Das würde dazu passen.

Aber auch da stelle ich mir die Frage: Was wird eigentlich aus diesen Kindern und Jugendlichen im Erwachsenenalter? Tragen sie unweigerlich ihre kognitiven Probleme mit sich? Sie hören ja nicht mit 18 Jahren auf zu leben, sondern werden irgendwann Erwachsene mit MS. Auch da frage ich wieder, wie das mit Fingolimod ist, ob sich diese Befunde bei ihnen bessern. Ich nehme einmal an, dass sie es tun, auch aufgrund von Erfahrungsberichten. Ich bin nicht sicher, ob das in den Daten stand; das habe ich gerade nicht parat. Aber auch da ist die Überlegung: Ist es den Preis wert? Es ist echt schade, dass keine Kliniker da sind; deswegen muss ich es hier anbringen. Was sagt man zum Beispiel den Eltern, die eine Abwägung treffen müssen? Wie ist Ihre Position oder vielleicht die der Sie beratenden Kliniker dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Es ist unumstritten: Die Kognition spielt gerade in der MS eine zentrale und wichtige Rolle. Deswegen haben wir, wie Sie auch schon angedeutet haben, in der PARADIGMS-Studie verschiedenste Tests durchgeführt, um die Kognition zu untersuchen; es waren fünf an der Zahl, wovon zwei standardmäßig in der PARADIGMS erhoben wurden.

Lassen Sie mich da ganz kurz auf den SDMT eingehen, einen Test zur Untersuchung der Informationsverarbeitung. Er hatte auf der einen Seite eine sehr hohe Rücklaufquote in der Studie, was uns erfreut hat. Generell hat der SDMT eine anerkannte klinische Schwelle von ungefähr 4 Punkten. Im Mittel konnten wir in der Studie sehen, dass die Kinder unter Fingolimod gleichermaßen wie unter Interferon profitiert haben, und zwar wurden sie im SDMT um 4 bis 5 Punkte besser. Dabei können natürlich Therapieeffekte eine Rolle spielen; aber auch die normale kognitive Entwicklung bei Kindern könnte das erklären. Festzuhalten ist aber, dass wir in der Studie positive Effekte auf die Kognition sehen.

Da möchte ich noch ergänzend anbringen: Wir führen ja seit Jahren das PANGAEA-Register in Deutschland, in dessen Rahmen Fingolimod bei den erwachsenen MS-Patienten

untersucht wird. Da haben wir auch mittlerweile Langzeitdaten zum SDMT und sehen, dass die Patienten unter Fingolimod im SDMT bis zu 10 Punkte Verbesserung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Faßhauer, dann Frau Müller.

Frau Dr. Faßhauer: Mich interessieren auch Daten zu den Rebound-Effekten. Fast zeitgleich zur Zulassung für Fingolimod bei Kindern wurde ja doch eine Warnung von der EMA vor Rebound-Effekten nicht nur unter Fingolimod, sondern auch unter Natalizumab herausgegeben. Welche Daten können Sie dazu nennen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Sie sprechen den Rebound an. Das ist generell ein äußerst seltenes Phänomen. Das ist in der Fachinformation mittlerweile abgebildet. In der PARADIGMS-Studie hatten wir kein Kind, das einen Rebound-Effekt hatte. Deswegen können wir zum Status jetzt sagen: Wir haben keinen Effekt beobachtet. Natürlich wird das sehr ernst genommen. Das entspricht auch dem, was wir in den Fachinformationen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Faßhauer?

Frau Faßhauer: Ja. – Das Problem ist Folgendes: Wir sind hier quasi in einer Eskalationsstufe mit Fingolimod bei Kindern, die an sich noch ein sehr langes Leben vor sich haben. Wird dann wirklich auch die Elternschaft darauf hingewiesen, dass solche Dinge möglich sind? Es wäre auch für die Fachinformation wichtig, dass man schon bei der Behandlung mit diesem Medikament darauf hinweist, dass es das gibt und möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ettle.

Herr Dr. Ettle (Novartis): Wir haben einen sehr detaillierten Risikomanagementplan. Darin sind natürlich auch alle Informationsmaterialien, die an Kinder und Eltern gehen, enthalten, und dort ist auch der Rebound-Effekt im Detail thematisiert. Es wird darauf hingewiesen und natürlich besprochen, worauf man sich da einlässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Könnten Sie bitte zur Ersetzungsstrategie beim PedsQL – Sie haben da ja Daten nachgereicht – doch noch kurz ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Ja, das kann ich gerne machen. – Wir haben hier mit LOCF ersetzt. Das war aber nur bei einem Patienten notwendig. Insgesamt hatten wir beim PedsQL Rücklaufquoten im Bereich von 90 bis 100 Prozent; deswegen gab es auch nur die eine Ersetzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Müller? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin durch die vorvorhergehende Diskussion gerade aufmerksam geworden, weil es da um die Kognition ging. Sie haben gerade davon gesprochen, dass Sie in der PARADIGMS-Studie eine Batterie von fünf Testverfahren hätten. Das haben wir ja

auch in unserer Dossierbewertung beschrieben. Man findet in Ihrem Modul IV ziemlich wenig zu diesen Testverfahren. Darin steht gerade einmal, dass in einem Amendment 2014 etwas optional gemacht wurde.

Jetzt haben Sie gerade gesagt, dass zwei dieser Testverfahren eigentlich auch systematisch gemacht worden seien und Sie insbesondere über hohe Rücklaufquoten sehr erfreut seien. Da frage ich mich natürlich, ehrlich gesagt, warum Sie die Daten überhaupt nicht im Dossier haben und warum Sie die Daten, obwohl wir das jetzt in der Dossierbewertung auch erwähnt haben, noch nicht mal in dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht haben, weder für die Population a2 noch b1. Was ist da los?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir haben sie deswegen nicht mit aufgenommen, a) weil der Großteil der Dinge eben optional war und b) weil wir bei den anderen einfach auch keinen Unterschied weder zugunsten noch zuungunsten gesehen haben. Wir würden wahrscheinlich hier sitzen und über die Relevanz und Schwellenwerte diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Es wäre mir ganz neu, dass es ein Kriterium ist, Daten nur deshalb nicht einzureichen, weil es keinen Unterschied gibt. Sie haben ganz viele Ergebnisse eingereicht, bei denen es keinen Unterschied gibt. Es wäre mir auch ganz neu, dass bei einem Kriterium, bei dem Sie möglicherweise anderer Ansicht in Bezug auf Schwellenwerte etc. sind, dies eine Begründung dafür sein kann, dass Sie die Daten nicht vollständig einreichen. Diese Sichtweise, die Sie da haben, Herr Wasmuth, ist für mich ganz neu. Sie müssen doch erst mal alle Daten vorlegen!

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Wir können uns das gerne anschauen und gucken, ob wir es in der Kürze der Zeit noch schaffen, Ihnen das zur Verfügung zu stellen. Wäre das eine Lösung für Sie?

(Herr Dr. Kaiser: Das kann ich nicht entscheiden!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jedenfalls wäre es hübsch, wenn Sie die Daten einreichen, sofern Sie sie hätten. Ob wir sie uns dann anschauen, ist eine völlig andere Frage, weil sich ja die Frage stellt, ob Sie sie hätten vorher einreichen können, müssen, sollen, dürfen, ob das Dossier vollständig ist oder ob es nicht vollständig ist oder ob sonstige Folgerungen daraus zu ziehen sind. Eine Erkenntnisvermehrung im Rahmen Ihrer Möglichkeiten, egal, ob sie zum früheren Zeitpunkt angezeigt gewesen wäre oder nicht, wäre auf alle Fälle jedenfalls nicht schädlich. Also, das bedeutet: Bis Ende der Woche müssten wir etwas haben, wobei wir uns dann sehr genau anschauen, wann Sie was hätten vorlegen können, sollen, müssen, und dann eben die entsprechenden Schlussfolgerungen daraus ziehen. – Okay. – Weitere Fragen? – Wer möchte noch? Niemand mehr? – Gut. Dann sind wir durch. – Herr Kress, wenn Sie möchten, können Sie noch mal kurz zusammenfassen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke. – Ich möchte am Schluss nochmals unterstreichen, dass es sich bei der kindlichen Multiplen Sklerose um eine seltene Erkrankung handelt. Das heißt, in Deutschland sind es im Mittel 500 Patienten, bei denen es uns jetzt in einer solchen Patientenpopulation gelungen ist, eine doppelblinde randomisierte Studie gegen einen

aktiven Komparator vorzulegen, und dies mit starken Effekten, selbst noch in den kleinen Populationen, die sich durch die Aufteilung ergeben haben.

Weiterhin möchte ich sagen, dass bei der Population b1 – wir haben es vorher diskutiert – unseres Erachtens eine hinreichende Annäherung mit der gemachten Operationalisierung gesehen werden kann. Ich hoffe, wir konnten deutlich machen, weshalb wir deshalb in zwei Populationen, nämlich Population a2 und b1, einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu berücksichtigen haben, was heute hier besprochen wurde. Wie gesagt, wenn Sie da noch Daten haben, bitte as soon as possible.

Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. – Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Resttag noch!

Schluss der Anhörung: 13:40 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-250-z Fingolimod

Stand: Januar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß § 6 5. Kapitel Verfo G-BA

Fingolimod „zur Behandlung der MS bei Kindern und Jugendlichen“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe zugelassene AWG
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	in der vorliegenden Patientenpopulation: keine
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Fingolimod „zur Behandlung der MS bei Kindern und Jugendlichen“
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fingolimod L04AA27 Gilenya®	<p>Gilenya® ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und <u>Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren</u> angezeigt:</p> <p>– 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).</p> <p>oder</p> <p>– Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.</p>
Azathioprin L04AX01 Imurek® und Generika	Imurek® ist angezeigt bei schubförmiger Multipler 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.
Glatiramer acetate® L03AX13, Copaxone®	<p>Copaxone® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre (siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p> <p><i>Zur Anwendung von Copaxone bei Kindern unter 12 Jahren liegen nicht genügend Daten vor, um eine Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Daher ist Copaxone bei dieser Patientengruppe nicht anzuwenden.</i></p>
Interferon beta-1a , L03AB07 Avonex®	<p>AVONEX® ist indiziert für die Behandlung von: Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</p> <p>Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit entzündlichem Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Fingolimod „zur Behandlung der MS bei Kindern und Jugendlichen“
	<p>klinisch sicheren Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</i></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</i></p>
Interferon beta-1a, L03AB07 Rebif®	<p>Rebif wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1) • Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1). <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n = 52) und Jugendlichen (n = 255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif sollte in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.</i></p>
Interferon beta-1b 1 L03AB08 Betaferon®	<p>Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Fingolimod „zur Behandlung der MS bei Kindern und Jugendlichen“
	Zur Anwendung von Betaferon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor. Daher sollte Betaferon bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.
Interferon beta-1b 1 L03AB08 Extavia®	<p>Extavia® ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). • Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. • Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren. <p>– Kinder und Jugendliche Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 – 17 Jahren, denen Extavia 8,0 Mio. IE jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Extavia bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor, daher sollte Extavia bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-250-z (Fingolimod)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. November 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	11
3.3 Systematische Reviews.....	28
3.4 Leitlinien.....	56
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	62
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	69
Referenzen	71

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
ARR	annual relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BID	Twice daily
Col	Conflict of interest
DMD/DMT	disease-modifying drugs/disease-modifying treatments
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EOD	every other day
GA	Glatiramer Acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HD	High Dose
HR	Hazard Ratio
HRA+DAT	high disease activity
IFN- β	Beta-Interferone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LD	Low Dose
LoE	Level of Evidence
mcg	Mikrogramm
MS	Multiple Sclerosis
n.s.	Nicht signifikant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NZT	Natalizumab
OR	Odds Ratio
PRMS	progressive relapsing MS

QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS)
RTI	Respiratory tract infection
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SP	Secondary Progressive
SPMS	secondary progressive MS
TIW	three times a week
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multipler Sklerose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 821 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 32 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2008 [4].

Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab (vom 16. Oktober 2008)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.
- Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.
- Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.
- Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.
- Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.
- Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.
- Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

- In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium-gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.
- Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.
- Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.
- Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant – jedoch weniger stark – um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %.
- Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.
- *Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise*
Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

G-BA, 2016 [7].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 – **Dimethylfumarat.**

Anwendungsgebiet

Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [5].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016– **Fingolimod.**

Anwendungsgebiet

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

- a) 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

- b) 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.

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [3].

AM-RL, Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (*Auszug*)

Vor der Behandlung müssen die Patientinnen und Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie

- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patientinnen und Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patientinnen und Patienten ausgehändigt werden.

G-BA, 2018 [8].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 – **Cladribin.**

Anwendungsgebiet

MAVENCLAD wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cladribin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde, ist:

- a) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
 - Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [6].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 – **Ocrelizumab.**

Anwendungsgebiet

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

Ocrevus® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung
- b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie
- Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Beleg für einen geringen Zusatznutzen.
b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [9].

Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 – **Teriflunomid**.

Anwendungsgebiet

Teriflunomid (Aubagio®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN- β) 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

La Mantia L et al., 2016 [14].

Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

Update vom Cochrane Review 'Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis' (first published in the Cochrane Library 2014, Issue 7)

Fragestellung

To assess whether IFNs-beta and GA differ in terms of efficacy and safety in the treatment of people with relapsing-remitting (RR) MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit RRMS

Intervention:

- IFNs-beta (IFN-beta 1a (Rebif®, Avonex®) or IFN-beta 1b (Betaferon®, Betaseron®, Extavia®))

Komparator:

- GA

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants who experienced at least one relapse at 12 to 24 months and at the end of follow-up; number of participants whose condition worsened during the study; Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events (AEs)
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Frequency of relapse, Time to first relapse after the start of the study, Percentage of participants free of disease activity

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 8. August 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=2904)

Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared the effects of GA versus IFN-beta 1b (Cadavid 2009a; O'Connor 2009a)
- 4 Studien: compared GA versus IFN-beta 1a (Calabrese 2012; Lublin 2013a; Mikol 2008; NCT01058005), with two comparing GA versus IFN-beta 1a 44 mcg SC (Mikol 2008;

NCT01058005), one GA versus IFN-beta 1a 30 mcg IM (Lublin 2013a), one GA versus both IFN-beta 1a 44 mcg SC and IFN-beta 1a 30mcg IM(Calabrese 2012), and one comparing GA versus IFN-beta 1a 44mcg SCand natalizumab (NCT01058005)

- The RCTs included in the review were homogeneous in terms of included populations, treatment schedules and outcome measures. All studies included only participants with active RRMS (prestudy relapse frequency ranging from 0.97 to 1.9) and low disability (EDSS 1.9 to 2.35).
- A total of 2904 participants were randomly assigned to IFNs (n=1704) and GA (n=1200).

Qualität der Studien:

- The risk of bias was variable across studies: incomplete outcome data was the main biased dimension (high risk of bias in all studies) because of high levels of dropout and missing data, followed by lack of blinding of participants and investigators and by selective outcome reporting (high risk of bias in three and two studies, respectively).
- All studies were at high risk for attrition bias.
- The quality of evidence for primary outcomes was judged as moderate for clinical end points, but for safety and some MRI outcomes (number of active T2 lesions), quality was judged as low.

Studienergebnisse:

Number of participants who experienced at least one relapse at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up

- no significant differences in effect at 24 months (RR 1.04, 95% CI 0.87 to 1.24; 3 Studien [2184 Patienten]) and at 36 months (RR 1.27, 95% CI 0.92 to 1.75; 1 Studie [509 Patienten]).

Number of participants with confirmed worsening at 12 months or at 24 months or at the end of follow-up

- no significant differences were found when confirmed progression was analysed at 24 months (RR 1.11, 95% CI 0.91 to 1.35; 3 Studien [2169 Patienten]) or at 36 months (RR 0.87, 95% CI 0.63 to 1.20; 1 Studie [487 Patienten])

Number of participants who withdrew from or dropped out of the study because of adverse events

- no significant differences were found between the two treatment groups (RR 0.95, 95% CI 0.64 to 1.40; 4 Studien [2685 Patienten]).
- Similar results were found when SAEs were considered (RR 0.99, 95% CI 0.63 to 1.56; 4 Studien [2685 Patienten]).

Frequency of relapse

- The rate ratio (1.06, 95% CI 0.95 to 1.18; 4 Studien) showed no difference between the two groups.
- At 36 months, data were provided by one study (Lublin 2013a); the rate ratio (1.40, 95% CI 1.13 to 1.74) was significantly higher in the IFN group (P value 0.002), favouring GA

Time to first relapse

- No differences were found (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16) without heterogeneity among studies

Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes

- Secondary magnetic resonance imaging (MRI) outcomes analysis showed that effects on new or enlarging T2- or new contrast-enhancing T1 lesions at 24 months were similar (mean difference (MD) -0.15, 95% CI -0.68 to 0.39, and MD -0.14, 95% CI -0.30 to 0.02, respectively). However, the reduction in T2- and T1-weighted lesion volume was significantly greater in the groups given IFNs than in the GA groups (MD -0.58, 95% CI -0.99 to -0.18, P value 0.004, and MD -0.20, 95% CI -0.33 to -0.07, P value 0.003, respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The effects of IFNs-beta and GA in the treatment of people with RRMS, including clinical (e.g. people with relapse, risk to progression) and MRI (Gd-enhancing lesions) measures, seem to be similar or to show only small differences. When MRI lesion load accrual is considered, the effect of the two treatments differs, in that IFNs-beta were found to limit the increase in lesion burden as compared with GA. Evidence was insufficient for a comparison of the effects of the two treatments on patient-reported outcomes, such as quality of life measures.

La Mantia L et al., 2016 [15].

Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review)

Fragestellung

To assess the safety and benefit of fingolimod versus placebo, or other disease-modifying drugs (DMDs), in reducing disease activity in people with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Methodik

Population:

- Patienten mit RRMS

Intervention:

- Fingolimod

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 15 Februar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=5152)

Charakteristika der Population:

- 4 Studien: compared fingolimod to placebo (Calabresi 2014; Kappos 2006; Kappos 2010; Saida 2012),
- 1 Studie: compared fingolimod to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010),
- 1 Studie compared fingolimod to other DMDs (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate)

Qualität der Studien:

- We downgraded the quality of the evidence for all included outcomes at 24 months due to significant differences in reasons of incomplete outcome data between fingolimod 0.5mg and placebo groups. We further downgraded the quality of evidence for disability worsening, withdrawals due to adverse events, and MRI gadolinium-enhancing lesions due to insufficient information size and wide confidence intervals. We further downgraded the quality of evidence for withdrawals due to inconsistency.
- Overall we gave a GRADE rating of moderate for relapses, low for disability progression, very low for withdrawals due to adverse events, and low for MRI gadolinium-enhancing lesions .

Studienergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs intramuscular interferon beta-1a or other DMDs:

Number of participants relapse-free at six,12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up

- Data from one trial were available to evaluate the primary outcomes during the first 12 months of treatment with fingolimod 0.5 mg compared to intramuscular interferon beta-1a (Cohen 2010).
- The overall results (RR 1.18, 95% CI 1.09 to 1.27; moderate quality evidence) indicated a slight advantage for fingolimod 0.5 mg in favouring freedom from relapse
- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.15, 95% CI 1.06 to 1.24)

Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up

- The results indicated no difference in favouring freedom from disability worsening at 12 months between fingolimod 0.5mg and intramuscular interferon beta-1a (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06; low quality evidence)

- Similar results were found when fingolimod was used at 1.25 mg (RR 1.01, 95% CI 0.98 to 1.05)

Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events

- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.51, 95% CI 0.81 to 2.80; moderate quality evidence)
- Significant risk was found when used at 1.25 mg (RR 2.69, 95% CI 1.54 to 4.72)
- Compared to intramuscular interferon beta-1a, the number of participants who withdrew due to serious adverse events was higher, but not significant for fingolimod 0.5 mg (RR 1.21, 95% CI 0.72 to 2.02), and significantly higher for fingolimod 1.25 mg (RR 1.85, 95% CI 1.15 to 2.96)

Annualised relapse rate at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up

- The annualised relapse rate was evaluated by one trial at 12 months (Cohen 2010). A significant benefit for fingolimod 0.5 mg (RR 0.48, 95% CI 0.34 to 0.70) and fingolimod 1.25 mg (RR 0.61, 95%CI 0.47 to 0.78) doses compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

Number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up.

- The number of participants free from MRI gadolinium-enhancing lesions at 12monthswas evaluated by the same trial (Cohen 2010); a slight advantage for fingolimod 0.5 mg (RR 1.12, 95% CI 1.05 to 1.19) and fingolimod 1.25 mg (RR 1.13, 95% CI 1.06 to 1.20) compared to intramuscular interferon beta-1a was observed

Anmerkung/Fazit der Autoren

The direct comparison with other approved first-line DMDs, in particular intramuscular interferon beta-1a, indicates a higher benefit of fingolimod in terms of relapse prevention, but a significant risk of discontinuation in the first months of treatment. A higher incidence of adverse events was found, suggesting lower tolerability for fingolimod versus interferon beta-1a, requiring careful monitoring over time.

However, the data were inadequate, for the low number of head-to-head RCTs and types of comparisons, with short follow-up duration.

Kommentare zum Review

- Berichtet wurden ausschließlich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien

He D et al., 2016 [12].

Teriflunomide formultiple sclerosis

Fragestellung

To assess the absolute and comparative effectiveness and safety of teriflunomide as monotherapy or combination therapy versus placebo or other disease-modifying drugs

(DMDs) (interferon beta (IFN), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, dimethyl fumarate, alemtuzumab) for modifying the disease course in people with MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Teriflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of participants with at least one relapse at one year or two years; The proportion of participants with disability progression as assessed by the EDSS; The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.
- Sekundäre Endpkt.: u.a. The annualized relapse rate at one year or two years; The number of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; Mean change in HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=3231)

Charakteristika der Population:

- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day versus placebo for 2257 adults with relapsing forms of MS (Confavreux 2014; O'Connor 2011)
- 2 Studien: compared teriflunomide 7mg/day or 14 mg/day with add-on IFN versus placebo in 650 people with relapsing MS (Freedman 2012; NCT01252355)
- 1 Studie: teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS (Vermersch 2014)

Qualität der Studien:

- All studies had a high risk of detection bias for relapse assessment and a high risk of bias due to conflicts of interest. Among them, three studies also had a high risk of attrition bias due to a high dropout rate and two studies had an unclear risk of attrition bias. Generally, the higher the ratio of participants with missing data to participants with events, the greater

potential there is for bias, especially for the high frequency of events. The potential impact of missing continuous outcomes increases with the proportion of participants with missing data. In addition, the studies of combination therapy with IFN and the study with IFN-1a as controls also had a high risk of performance bias and a lack of power due to the limited sample. The evidence in this review was mainly derived from the two large-scale RCTs, in which the high risk of bias lead to low quality evidence for the results of relapse. The results of disability progression were also subjected to a serious indirectness of evidence because disability progression was confirmed in less than six months in both studies. The evidence for disability progression was very low.

Studienergebnisse:

proportion of participants with at least one relapse at one year or two years

- When administrated as monotherapy for 48 weeks to 115 weeks in Vermersch 2014, low dose of teriflunomide was inferior to IFN-1a on the proportion of participants with at least one relapse (RR 2.74, 95% CI 1.66 to 4.53, P value < 0.0001; 213 participants), but there was no difference in reducing the number of participants with at least one relapse for high dose of teriflunomide (RR 1.52, 95% CI 0.87 to 2.67, P value = 0.14; 215 participants).

The number of participants with adverse events (AEs), number of participants with serious adverse events (SAEs), and number of participants who withdrew or dropped out from the study because of AEs at one year or two years.

- Vermersch 2014 reported the safety of teriflunomide as monotherapy after the core treatment period of 48 weeks to 115 weeks. Compared to IFN-1a, there was no difference for both doses of teriflunomide in the incidence of AEs (low dose: RR 0.97, 95% CI 0.92 to 1.04, P value = 0.43; 211 participants; high dose: RR 0.97, 95% CI 0.90 to 1.03, P value = 0.29; 211 participants) or SAEs (low dose: RR 1.57, 95% CI 0.64 to 3.84, P value = 0.32; high dose: RR 0.79, 95% CI 0.27 to 2.26, P value = 0.66).
- However, the incidence of AEs leading to discontinuation in the IFN group was higher than those in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.38, 95% CI 0.18 to 0.78, P value = 0.008; high dose: RR 0.50, 95% CI 0.26 to 0.96, P value = 0.04).
- The most commonly reported AEs (10% or greater) in either teriflunomide group were nasopharyngitis, headache, paraesthesia, diarrhoea, hair thinning, back pain and elevated ALT levels. Among these AEs, the incidence of diarrhoea in both teriflunomide groups was higher than that in the IFN-1a group (low dose: RR 2.87, 95% CI 1.36 to 6.07, P value = 0.006; high dose: RR 2.64, 95% CI 1.24 to 5.63, P value = 0.01). Compared to IFN-1a, hair thinning was more common with high-dose teriflunomide rather than low-dose teriflunomide (RR 20.20, 95% CI 2.77 to 147.14, P value = 0.003).
- However, elevated ALT levels occurred with a lower frequency in the teriflunomide groups (low dose: RR 0.36, 95% CI 0.19 to 0.65, P value = 0.0009; high dose: RR 0.33, 95% CI 0.17 to 0.61, P value = 0.0005). In addition, influenza-like illness was reported more frequently with IFN-1a than with teriflunomide (low dose: RR 0.07, 95% CI 0.03 to 0.18, P value < 0.00001; high dose: RR 0.05, 95% CI 0.02 to 0.16, P value < 0.00001). There was a similar incidence of other AEs between the IFN-1a group and teriflunomide groups.

Annualized relapse rate

- Vermersch 2014 reported the data of annualized relapse rate after the treatment period of 48 weeks to 115 weeks (low dose: annualized relapse rate 0.41, 95% CI 0.27 to 0.64; 109 participants; high dose: annualized relapse rate 0.26, 95% CI 0.15 to 0.44; 111 participants;

IFN-1a: annualized relapse rate 0.22, 95% CI 0.11 to 0.42; 104 participants). However, we could not calculate the total number of relapses and the standard error due to the variable duration of follow-up, consequently we could not calculate the rate ratio. However, the authors reported the RR on annualized relapse rate, showing that low-dose teriflunomide was inferior to IFN-1a on annualized relapse rate (RR 1.90, 95% CI 1.05 to 3.43, P value = 0.03; 213 participants), but there was no difference in reducing annualized relapse rate for high-dose teriflunomide (RR 1.20, 95%CI 0.62 to 2.30, P value = 0.59; 215 participants).

Anmerkung/Fazit der Autoren

There was low-quality evidence to support that teriflunomide at a dose of 7 mg/day or 14 mg/day as monotherapy reduces both the number of participants with at least one relapse and the annualized relapse rate over one year or two years of treatment in comparison with placebo. Only teriflunomide at a dose of 14 mg/day reduced the number of participants with disability progression and delayed the progression of disability over one year or two years, but the quality of the evidence was very low. The quality of available data was too low to evaluate the benefit teriflunomide as monotherapy versus IFN-1a or as combination therapy with IFN. The common adverse effects were diarrhoea, nausea, hair thinning, elevated alanine aminotransferase, neutropenia and lymphopenia. These adverse effects were mostly mild-to-moderate in severity, but had a dose-related effect. New studies of high quality and longer follow-up are needed to evaluate the comparative benefit of teriflunomide on these outcomes and the safety in comparison with other DMTs.

Kommentare zum Review

- Autoren haben eine Metaanalyse gemacht, da: high risk of bias and clinical diversities of the included studies
- Berichtet wird nur die vergleichende Studie von (Vermersch 2014): teriflunomide 7 mg/day or 14 mg/ day in comparison to IFN -1a in 324 people with relapsing MS
- In der Studie finden sich keine Angaben zur Lebensqualität

Riera R et al., 2016 [22].

Alemtuzumab formultiple sclerosis.

Siehe auch: Zhang J et al., 2017 [32].

Fragestellung

To assess the safety and effectiveness of alemtuzumab used alone or associated with other treatments to decrease disease activity in patients with any form of MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Alemtuzumab als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo, any other active drug therapy (i.e. corticosteroids, plasmapheresis, beta interferons, glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide or dimethyl fumarate).

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: Relapse-free survival; Sustained disease progression-free survival; Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events
- Number of participants relapse-free at six, 12 and 24 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants free from disability worsening at 12, 24 and 36 months after randomisation and at the end of follow-up; Number of participants who withdrew from the study due to adverse events and serious adverse events
- Sekundäre Endpkt.: u.a. Number of participants free of clinical disease activity; Quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (n=1713)

Charakteristika der Population:

- Alle Studien vergleichen Alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a
- Participants were treatment-naive in the CARE-MS I and CAMMS223 studies. The CARE-MS II study included only participants with at least one relapse while being treated with interferon beta or glatiramer for at least six months.

Qualität der Studien:

- The overall quality of the studies was low since in all of them we categorised at least one of the main domains (generation of allocation sequence, allocation concealment and blinding) as having a high risk of bias.

Studienergebnisse

Relapse-free survival

- Alemtuzumab was associated with better relapse-free survival at 24-month follow-up (hazard ratio (HR) 0.50, 95%confidence interval (CI) 0.41 to 0.60; 1248 participants; two studies; moderate quality evidence, I² = 0%)
- Only one study assessed this outcome at 36 months (CAMMS223). This study showed a higher number of participants who relapsed with interferon than with alemtuzumab (45 versus 24; HR 0.31, 95% CI 0.18 to 0.52).

Sustained disease progression-free survival

- Alemtuzumab was associated with a lower number of participants with sustained disease progression-free survival at both 24-month (HR 0.62, 95% CI 0.44 to 0.87; 1191 participants; two studies; I² = 0%) and 36-month follow-up (HR 0.25, 95% CI 0.11 to 0.57; 223 participants; one study)
- For naive participants there was no difference between the interventions.

Number of participants with at least one adverse event, including serious adverse events

- Alemtuzumab was associated with a higher proportion of participants with at least one adverse event after 24 months (risk ratio (RR) 1.04, 95% CI 1.01 to 1.06; 1248 participants; two studies; I² = 0%; moderate quality evidence), but not at 36 months (RR 1.00, 95% CI 0.98 to 1.02; 224 participants; one study)

Number of participants free of clinical disease activity

- None of the included studies assessed this outcome.

Quality of life

- None of the included studies assessed this outcome.

Change in disability as assessed by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- Alemtuzumab was associated with a significant improvement in EDSS scores after 36 months (mean difference (MD) -0.70, 95% CI -1.04 to -0.36; 223 participants; one study) (CAMMS223).
- At 24months, considering both treatment-naive patients and previously treated patients (who failed after interferon beta or glatiramer treatment), there were no differences in EDSS scores (MD -0.20, 95% CI -0.60 to 0.20; 1199 participants; two studies; I² = 88%) (Analysis 1.4). However, when only previously treated patients were assessed, alemtuzumab was associated with better results (MD -0.41, 95% CI -0.62 to -0.20; one study; 628 participants) (CARE-MS II).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with relapsing-remitting MS, alemtuzumab 12 mg was better than subcutaneous interferon beta-1a for the following outcomes assessed at 24 months: relapse-free survival, sustained disease progression-free survival, number of participants with at least one adverse event and number of participants with new or enlarging T2-hyperintense lesions on MRI. The quality of the evidence for these results was low to moderate.

Alemtuzumab 24 mg seemed to be better than subcutaneous interferon beta-1a for relapse-free survival and sustained disease progression-free survival, at 36 months.

More randomised clinical trials are needed to evaluate the effects of alemtuzumab on other forms of MS and compared with other therapeutic options. These new studies should assess additional relevant outcomes such as the rate of participants free of clinical disease activity, quality of life, fatigue and adverse events (individual rates, serious adverse events and long-term adverse events). Moreover, these new studies should evaluate other doses and durations of alemtuzumab course.

Tramacere I et al., 2015 [26].

Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a networkmeta-analysis

Fragestellung

To compare the benefit and acceptability of interferon beta-1b, interferon beta-1a (Avonex, Rebif), glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate, alemtuzumab, pegylated interferon beta-1a, daclizumab, laquinimod, azathioprine and immunoglobulins for the treatment of people with RRMS and to provide a ranking of these treatments according to their benefit and acceptability, defined as the proportion of participants who withdrew due to any adverse event.

Methodik

Population:

- Patienten mit RRMS

Intervention:

- immunomodulators or immunosuppressants

Komparator:

- placebo or to another active agent

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: proportion of participants who experienced new relapses over 12, 24, or 36 months after randomisation or at the end of the study; proportion of participants who experienced disability worsening over 24 or 36 months after randomisation or at the end of the study; treatment discontinuation due to adverse events
- Sekundäre Endpkt.: serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 30. September 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Netzwerk-Metaanalyse

- We provided estimates from the network meta-analysis based on the methodology developed from the GRADE Working Group (GRADE Working Group 2004, Salanti 2014).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 RCTs (n=25.113)

Charakteristika der Population:

- Twenty-four (60%) were placebo-controlled and 15 (40%) were head-to-head studies.

Qualität der Studien:

- we judged three out of 39 (8%) trials at low risk of bias, we judged 16 (41%) at moderate risk of bias, and we judged 20 (51%) at high risk of bias

Studienergebnisse:

Relapses over 12 months

- Relapses over 12 months were provided in 29 studies involving 17,897 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (71.3% of the participants in this review)
- Nineteen studies of 12 treatments involving 12,100 participants were placebo-controlled trials, nine studies of 12 treatments involving 4367 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and one study involving 1430 participants had both a placebo and two active treatment arms. Five of 15 treatments (33%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (risk ratio (RR) versus placebo 0.40, 95% confidence interval (CI) 0.31 to 0.51; SUCRA = 97%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.40, 95% CI 0.20 to 0.76; SUCRA = 93%; low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95% CI 0.43 to 0.73; SUCRA = 85%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.63, 95% CI 0.53 to 0.74; SUCRA = 80%; low quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.01, which we considered low heterogeneity.

Relapses over 24 months

- Relapses over 24 months were provided in 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Fifteen studies of 12 treatments involving 8562 participants were placebo-controlled trials, nine studies of seven treatments involving 5477 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments, and two studies involving 2761 participants had both a placebo and two active treatment arms each. Five of 14 treatments (36%) were compared to placebo only.
- Alemtuzumab was the best drug (RR versus placebo 0.46, 95% CI 0.38 to 0.55; SUCRA = 96%; moderate quality evidence), followed by mitoxantrone (RR versus placebo 0.47, 95% CI 0.27 to 0.81; SUCRA = 92%; very low quality evidence), natalizumab (RR versus placebo 0.56, 95% CI 0.47 to 0.66; SUCRA = 88%; high quality evidence), and fingolimod (RR versus placebo 0.72, 95% CI 0.64 to 0.81; SUCRA = 71%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0036, which we considered low heterogeneity.

Disability worsening over 24 months

- 24 months was available from 26 studies and 16,800 participants with RRMS (67% of those included in this review)
- Mitoxantrone was the best drug (RR versus placebo 0.20, 95% CI 0.05 to 0.84; SUCRA = 96%; low quality evidence), followed by alemtuzumab (RR versus placebo 0.35, 95% CI 0.26 to 0.48; SUCRA = 94%; low quality evidence), and natalizumab (RR versus placebo 0.64, 95% CI 0.49 to 0.85; SUCRA = 74%; moderate quality evidence). The heterogeneity for this network overall was 0.0081, which we considered low heterogeneity.

Relapses and disability worsening over 36 months

- Relapses and disability worsening over 36 months were available from two studies only: one on glatiramer acetate versus interferon beta-1a (Avonex), with a RR of 0.71 (95% CI 0.57 to 0.88) for relapses, and a RR of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.10) for disability worsening (CombiRx 2013); one on alemtuzumab versus interferon beta-1a (Rebif), with a RR of 0.48

(95% CI 0.33 to 0.68) for relapses, and a RR of 0.42 (95% CI 0.30 to 0.57) for disability worsening (CAMMS223 2008). We judged both studies at high risk of bias

Treatment discontinuation due to adverse events over 12 and 24 month

- Acceptability over 12 months was reported in 13 studies on 10 treatments involving 8105 participants: nine studies of seven treatments involving 5718 participants were placebo-controlled trials, and four studies of six treatments involving 2387 participants were head-to-head trials directly comparing active treatments.
- Four of 10 treatments (40%) were compared to placebo only. The majority of direct comparisons between active treatments were not assessed in any trial (Figure 4). The network geometry for acceptability over 24 months was as for relapses and disability worsening over 24 months
- Over 12 months, compared to placebo, several treatments had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event, such as teriflunomide (RR versus placebo 2.24, 95% CI 1.50 to 3.34), peg-interferon beta (RR versus placebo 2.80, 95% CI 1.39 to 5.64), interferon beta-1a (Avonex) (RR versus placebo 4.36, 95% CI 1.98 to 9.60), interferon beta-1a (Rebif) (RR versus placebo 4.83, 95% CI 2.59 to 9.00), and fingolimod (RR versus placebo 8.26, 95% CI 3.25 to 20.97).
- Over 24 months, the network-meta-analysis showed that, compared to placebo, only fingolimod had a significantly higher proportion of participants who withdrew due to any adverse event (RR versus placebo 1.69, 95% CI 1.32 to 2.17). The heterogeneity for these networks overall was < 0.0001 , which we considered low heterogeneity.

Serious adverse events (SAEs)

- inconsistency in most comparisons.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conservative interpretation of these results is warranted, since most of the included treatments have been evaluated in few trials. The GRADE approach recommends providing implications for practice based on moderate to high quality evidence. Our review shows that alemtuzumab, natalizumab, and fingolimod are the best choices for preventing clinical relapses in people with RRMS, but this evidence is limited to the first 24 months of follow-up. For the prevention of disability worsening in the short term (24 months), only natalizumab shows a beneficial effect on the basis of moderate quality evidence (all of the other estimates were based on low to very low quality evidence).

Currently, therefore, insufficient evidence is available to evaluate treatments for the prevention of irreversible disability worsening. There are two additional major concerns that have to be considered. First, the benefit of all of these treatments beyond two years is uncertain and this is a relevant issue for a disease with a duration of 30 to 40 years. Second, short-term trials provide scanty and poorly reported safety data and do not provide useful evidence in order to obtain a reliable risk profile of treatments. In order to provide longterm information on the safety of the treatments included in this review, it will be necessary also to evaluate non-randomised studies and post-marketing reports released from the regulatory agencies. Finally, more than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.

There are three needs that the research agenda should address. First, randomised trials of direct comparisons between active agents would be useful, avoiding further placebo-controlled studies. Second, follow-up of the original trial cohorts should be mandatory.

Third, more studies are needed to assess the medium and long-term benefit and safety of immunotherapies and the comparative safety of different agents.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben zum Patientenkollektiv und differenzierte Ergebnisdarstellung (therapienaive oder vorbehandelte Patienten)
- More than 70% of the studies included in this review were sponsored by pharmaceutical companies and this may have influenced the results.
- Keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppenanalyse gefunden → „None of the analyses performed on any of the hypothesised effect modifiers, such as different diagnostic criteria, prevalence in the included trials of participants who had received first- or secondline treatments, and definitions of relapse and pre-trial relapse rates, provided any significantly different results compared to the overall analyses. This unexpected result was probably due to the fact that, although there are differences in the characteristics of participants included in older and newer studies, the relative effects of treatments are not affected by any of the effect modifiers we hypothesised.“
- Keine Heterogenität gefunden, allerdings ist die Power auf Grund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien gering → „We did not find any strong evidence of the presence of heterogeneity either in direct pairwise comparisons or in the entire networks. Similarly, the loop-specific approach and the 'design-by-treatment' model did not provide any clear indication of the presence of inconsistency either locally or in the entire networks. Thus, we believe that the consistency assumption is reasonable for this type of data. However, the power of these tests and approaches to detect inconsistency is low, particularly for networks with a small number of included studies per comparison. Accordingly, we decided to downgrade the evidence for inconsistency on many occasions.“

Xu Z et al., 2016 [31].

Dimethyl fumarate for multiple sclerosis

Fragestellung

To assess the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy or combination therapy versus placebo or other approved disease modifying drugs (interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab) for patients with MS.

Methodik

Population:

- Patienten mit MS

Intervention:

- Dimethyl fumarate als Mono- oder Kombinationstherapie

Komparator:

- Placebo oder DMDs

Endpunkte:

- Primäre Endpkt.: The proportion of patients with at least one relapse at one year or two years; The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at one year or two years; The proportion of patients with at least one adverse event (AE), the proportion of patients with at least one SAE; proportion of patients who discontinued the study drug because of AEs
- Sekundäre Endpkt.: The ARR at one year or two years, defined as the mean number of confirmed relapses per patient; The number (rate) of gadolinium-enhancing T1-weighted lesions at one year or two years; The number (rate) of new or enlarging T2-weighted hyperintense lesions at one year or two years

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis 4. Juni 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (n=2667)

Charakteristika der Population:

- patients were randomly assigned to high-dose dimethyl fumarate (761), low-dose dimethyl fumarate (773), placebo (773) and glatiramer acetate (360)
- Both studies aimed to evaluate the benefit and safety of dimethyl fumarate as monotherapy

Qualität der Studien:

We included two RCTs in this review, involving 2667 adult patients with RRMS to mainly evaluate the benefit and safety of two dosages of dimethyl fumarate (240 mg orally three times daily or twice daily) by direct comparison with placebo. Overall, there were no obvious clinical and methodological heterogeneities between the studies. Both studies had a high attrition bias, resulting in moderate-quality evidence for most primary outcomes. The results of disability worsening were additionally subjected to a serious indirectness of evidence because disability worsening was confirmed in less than six months in both studies. All these factors contributed to a low quality of the evidence for disability worsening. The quality of MRI data reported in the primary studies was poor.

Studienergebnisse

The proportion of patients with at least one relapse at two years of follow-up

- Compared to placebo, the pooled risk ratio (RR) with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.57 (95% confidence interval (CI) 0.50 to 0.66, $P < 0.00001$; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.64 (95% CI 0.54 to 0.77, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the number of patients with relapse for high dosage of dimethyl fumarate (RR = 0.75, 95% CI 0.59 to

0.96, $P = 0.02$); but no difference for low dosage (RR = 0.91, 95%CI 0.72 to 1.13, $P = 0.38$). Taking the effect of dropouts into consideration, there was no difference in the likely-case scenario analysis (RR = 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07, $P = 0.26$ and RR = 1.01, 95% CI 0.87 to 1.17, $P = 0.94$, respectively).

The proportion of patients with disability worsening as assessed by the EDSS at two years of follow-up

- Disability worsening was confirmed at least 12 weeks (less than six months) in both studies. Based on such data, the risk of disability worsening in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was 15.77% and 14.58% respectively, which were lower than that in participants receiving placebo (22.31%), the RD was 6.54% and 7.73% respectively.
- Compared to placebo, the pooled RR with high-dose dimethyl fumarate administration was 0.70 (95% CI 0.57 to 0.87, $P = 0.0009$; two studies 1532 participants)
- By contrast, the pooled RR with low dose dimethyl fumarate administration was 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81, $P = 0.0001$; two studies 1539 participants)
- Compared to glatiramer acetate, there was no significant difference in reducing the number of patients with disability worsening for both dosages of dimethyl fumarate (high dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17, $P = 0.27$; low dosage: RR = 0.82, 95% CI 0.57 to 1.17, $P = 0.27$).

The number of patients with at least one adverse event (AE) at two years of follow-up

- Overall, compared with placebo group, the pooled results showed that the incidence of AEs excluding relapses was significantly increased by both dosages of dimethyl fumarate administration (high dosage: RR = 1.38, 95%CI 1.27 to 1.51, $P < 0.00001$; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 1.37, 95% CI 1.25 to 1.49, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants)
- The most common AEs included flushing (high dosage: RR = 6.57, 95%CI 4.62 to 9.35, $P < 0.00001$; two studies 1531 participants; low dosage: RR = 8.01, 95% CI 5.66 to 11.34, $P < 0.00001$; two studies 1540 participants; upper abdominal pain (RR = 1.91, 95% CI 1.35 to 2.69, $P = 0.0003$; two studies 1531 participants and RR = 1.69, 95% CI 1.19 to 2.41, $P = 0.004$; two studies 1540 participants, respectively); nausea (RR = 1.59, 95% CI 1.19 to 2.12, $P = 0.002$); two studies 1531 participants and RR = 1.39, 95% CI 1.03 to 1.87, $P = 0.03$; two studies 1540 participants (respectively); diarrhoea (RR = 1.55, 95% CI 1.20 to 2.01, $P = 0.0008$); two studies 1531 participants and RR = 1.31, 95% CI 0.91 to 1.87, $P = 0.14$; two studies 1540 participants, respectively); and proteinuria (RR = 1.46, 95% CI 1.06 to 2.00, $P = 0.02$; two studies 1531 participants and RR = 1.14, 95% CI 0.81 to 1.59, $P = 0.45$; two studies 1540 participants (respectively)).

The number of patients with at least one SAE at two years of follow-up

- The pooled risk of SAEs excluding relapses both in participants receiving high-dose and low-dose dimethyl fumarate was not higher than that in participants receiving placebo (RR = 1.07, 95% CI 0.75 to 1.53, $P = 0.71$; two studies 1531 participants and RR = 1.05, 95% CI 0.63 to 1.74, $P = 0.87$; two studies 1540 participants, respectively).

The number of patients who discontinued study drug because of AEs at two years of follow-up

- There was a significant difference in the number of patients who discontinued study drug because of AEs excluding relapses between participants receiving dimethyl fumarate and

participants receiving placebo (high dosage: RR = 2.16 (95% CI 1.54 to 3.03, P < 0.00001); two studies 1531 participants; low dosage: RR = 2.18 (95% CI 1.56 to 3.06, P < 0.00001); two studies 1540 participants

- Overall, the incidences of study drug discontinuation due to adverse effects both in high-dose group and low-dose group, such as diarrhoea (1.97% and 0.91%, respectively), flushing (1.58% and 3.12%, respectively), nausea (1.58% and 0.78%, respectively) and upper abdominal pain (1.32% and 0.78%, respectively) were low.

The ARR at two years of follow-up

- Compared to placebo, the pooled results showed both dosages of dimethyl fumarate significantly reduced the ARR at two years of follow-up (high dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.45 to 0.59, P < 0.00001; two studies 1532 participants; low dosage: rate ratio = 0.51, 95% CI 0.44 to 0.59, P < 0.00001; two studies 1540 participants).
- Compared to glatiramer acetate, there was a significant difference in reducing the ARR for both dosages (high dosage: rate ratio = 0.69, 95% CI 0.56 to 0.86, P = 0.0007; low dosage: rate ratio = 0.76, 95% CI 0.62 to 0.94, P = 0.01).

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is moderate-quality evidence to support that dimethyl fumarate at a dose of 240 mg orally three times daily or twice daily reduces both on the number of patients with a relapse and the annualised relapse rate over two years of treatment. However, the quality of the evidence to support the benefit in reducing the number of patients with disability worsening is low. There is no high-quality data available to evaluate the benefit on MRI outcomes.

The common adverse effects (AEs) such as flushing and gastrointestinal events (e.g. diarrhoea, nausea, and upper abdominal pain) are mild-to-moderate for most of patients. Lymphopenia and leukopenia are uncommon AEs but significantly associated with dimethyl fumarate. Both dosages of dimethyl fumarate have similar benefit and safety profile, which supports the option of low-dose administration.

3.3 Systematische Reviews

Siddiqui M et al., 2018 [23].

Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis

Fragestellung

The aim of this analysis was to assess the comparative efficacy and safety of cladribine tablets versus alternative DMTs in patients with RRMS.

Methodik

Population:

- adult patients with RRMS, or a patient population with subgroup of $\geq 80\%$ RRMS patients

Intervention:

- cladribine

Komparator:

- alternative DMTs

Endpunkte:

- efficacy and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis Januar 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using National Institute for Health and Care Excellence (NICE), German Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), and French Haute Autorite de Sante (HAS) checklists, and by study grade (for adequacy of concealment of allocation) and Jadad score (for study quality and study reporting)

NMA:

- methods of Dias et al.
- A Bayesian p-value of $<.05$ was used to determine statistical significance.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 44 Studien

Qualität der Studien:

- Across included studies, the risk of bias was generally low according to NICE, IQWiG and HAS checklists. Exceptions were the open-label study of IFN beta-1a 44 mcg versus IFN beta-1b49 and studies evaluating alemtuzumab, which were all single-, assessor-blinded and considered at higher risk of bias. Included studies were generally of good quality in

terms of reporting, despite a notable absence of reporting on the clinical significance of study findings.

Studienergebnisse:

Annualized relapse rate

- In patients with active RRMS, cladribine tablets were associated with a significant 58% reduction in ARR versus placebo ($p < .05$); cladribine tablets were similar or significantly better than other DMT regimens and ranked fourth among DMTs, behind alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab.
- For CDP for 6 months and NEDA, improvements with cladribine tablets were significantly greater than those of placebo ($p < .05$), with no comparator DMT demonstrating significantly better results.
- Similar findings were reported in the HRA+DAT population.
- Overall adverse event risk for cladribine tablets did not differ significantly from that of placebo and most alternative DMTs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This is the first NMA to consider recently approved treatments for RRMS, cladribine tablets, ocrelizumab and daclizumab. The results of this analysis show that cladribine tablets are a comparatively effective and safe alternative to other DMTs in both the active RRMS and HRA+DAT populations.

Xu et al., 2016 [29].

The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Previous studies have indicated the efficacy and safety of teriflunomide in RMS therapy. However, the sample size of those studies was small. Therefore, we performed a meta-analysis including current double-blind randomized controlled trials (RCTs) to further evaluate the efficacy and safety of teriflunomide for RMS treatment.

Methodik

Population:

- Patients with relapsing multiple sclerosis (RMS)

Intervention:

- teriflunomide

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- relapse rate, disability progression, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/1990 – 04/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCT regarding to 4 trials. 1040 subjects with 7 mg teriflunomide and 1004 subjects with 14 mg teriflunomide

Qualität der Studien:

Table 1
Main characteristics of the included studies

Study	Treatment	Patients	Age, y Mean (SD)	Male/female	Disease duration, y Mean (SD)	Edss score Mean (SD)	Jadad score
O'Connor	Placebo	61	39.2 (8.7)	20/41	8.6 (7.9)	2.5 (1.5)	5
	Teriflunomide 7mg	61	40.1 (9.3)	15/46	10.3 (8.1)	2.5 (1.5)	
	Teriflunomide 14mg	57	40.1 (9.1)	12/45	8.5 (7.1)	2.0 (1.7)	
TEMSO	Placebo	363	38.4 (9.0)	88/275	8.6 (7.1)	2.7 (1.4)	5
	Teriflunomide 7mg	366	37.4 (9.0)	111/255	8.8 (6.8)	2.7 (1.3)	
	Teriflunomide 14mg	359	37.8 (8.2)	104/255	8.7 (6.7)	2.7 (1.2)	
TOPIC	Placebo	197	32.0 (8.4)	62/135	NR	1.7 (1.0)	5
	Teriflunomide 7mg	205	31.6 (9.0)	75/130	NR	1.5 (1.0)	
	Teriflunomide 14mg	216	32.8 (8.1)	62/154	NR	1.8 (1.0)	
TOWER	Placebo	389	38.1 (9.1)	116/273	7.6 (6.7)	2.7 (1.4)	5
	Teriflunomide 7mg	408	37.4 (9.4)	108/300	8.2 (6.8)	2.7 (1.4)	
	Teriflunomide 14mg	372	38.2 (9.4)	114/258	8.2 (6.8)	2.7 (1.4)	

SD = standard deviation; NR = not reported.

Studienergebnisse:

- Annualized relapse rate: The results of meta-analysis showed that teriflunomide significantly reduced the annualized relapse rate at either 7 mg (RR = 0.72, 95% CI: 0.64–0.81) or 14 mg (RR = 0.67, 95% CI: 0.59–0.76) compared with placebo. There was no heterogeneity.
- Disability progression: Three trials have reported the disability progression. The results indicated that teriflunomide at the higher dose could significantly reduce disability progression compared with placebo (RR = 0.69, 95% CI: 0.55–0.87), while teriflunomide at the lower dose has a similar effect with placebo (RR = 0.86, 95% CI: 0.69–1.07). There was no heterogeneity.
- Effects of teriflunomide treatment on relapse outcomes: The annualized rate of relapse with sequelae, defined by EDSS/FS increase at 30 days post relapse was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.64, 95% CI: 0.49–0.82; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.59, 95% CI: 0.45–0.77). The annualized rate of relapse with sequelae, determined at the end of the relapse by the investigator, was lower in teriflunomide 14 mg group than in placebo group (RR = 0.37, 95% CI: 0.26–0.52). The annualized rate of relapses leading to hospitalization was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.7, 95% CI: 0.51–0.95; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.64). The annualized rate of relapses requiring IV corticosteroids was lower in both teriflunomide groups than in the placebo group (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 0.63, 95% CI: 0.51–0.78; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 0.51, 95% CI: 0.41–0.64).

- Safety: Among the most common adverse events, teriflunomide at the lower dose has a higher incidence of diarrhea (RR = 1.73, 95% CI: 1.32–2.26) and hair thinning (RR = 1.99, 95% CI: 1.4–2.81), while teriflunomide at the higher dose has a higher incidence of diarrhea aminotransferase (ALT) levels (teriflunomide 7 mg vs. placebo, RR = 1.45, 95% CI: 1.13–1.87; teriflunomide 14 mg vs. placebo, RR = 1.71, 95% CI: 1.34–2.18).
- The incidence of serious adverse events was similar across groups.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggested that teriflunomide significantly reduces annualized relapse rates and disability progression with a similar safety and tolerability profile to placebo. The fact that teriflunomide could reduce severe relapses further supports its use in patients with RMS. However, due to the limited size of samples in our study, large multicenter RCTs are needed to confirm our findings.

Tolley et al., 2015 [25].

A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Fragestellung

To evaluate the relative efficacy and safety of peginterferon beta-1a compared to other injectable DMTs approved for the treatment of RRMS

Methodik

Population:

- RRMS or a patient population with a subgroup composed of >80% of patients with RRMS

Intervention:

- peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks

Komparator:

- IFN beta-1a 30 µg QW, IFN beta-1b 250 µg every other day (EOD), IFN beta-1a 22 µg three times a week (TIW), IFN beta-1a 44 µg TIW, GA 20mg OD or placebo

Endpunkte:

- ARR (measured at study endpoint), CDP3M and CDP6M (including onset of disability progression at the end of the randomized phase of the trials). Safety: most common AEs (≥5% incidence in any treatment group), annual incidence of any AEs or serious AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014 (Articles were limited to those published in English)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

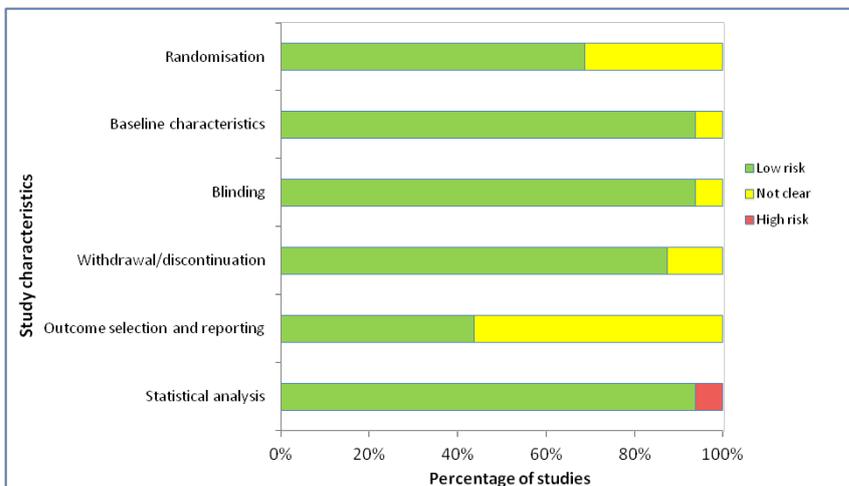
- 16 RCTs

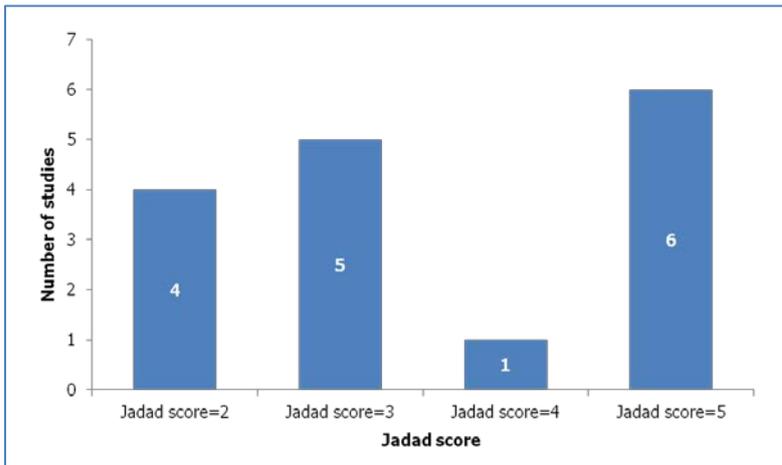
Charakteristika der Population:

- Baseline patient characteristics were similar across trials and treatments. The mean age across trials ranged from 29–39 years, and the majority of participants were female and Caucasian. There were variations in the mean disease duration across trials, with values ranging from 1–8.3 years.
- Similarly, there were variations in the definition of relapse across trials, particularly the duration of symptoms.
- Of the 16 trials included in the analysis, nine defined relapse as the appearance of a new neurological symptom or worsening of an old symptom lasting at least 24 hours. Five trials required a duration lasting at least 48 hours, and two trials did not specify the duration.

Qualität der Studien:

- In terms of quality assessment, all 16 trials were randomized, but only 11 trials reported the randomization method and treatment allocation concealment. The majority of trials (15 of 16) were blinded appropriately to avoid detection bias, and there were no major imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups. All but one trial analyzed outcomes on an intention- to-treat basis.





Studienergebnisse:

- ARR

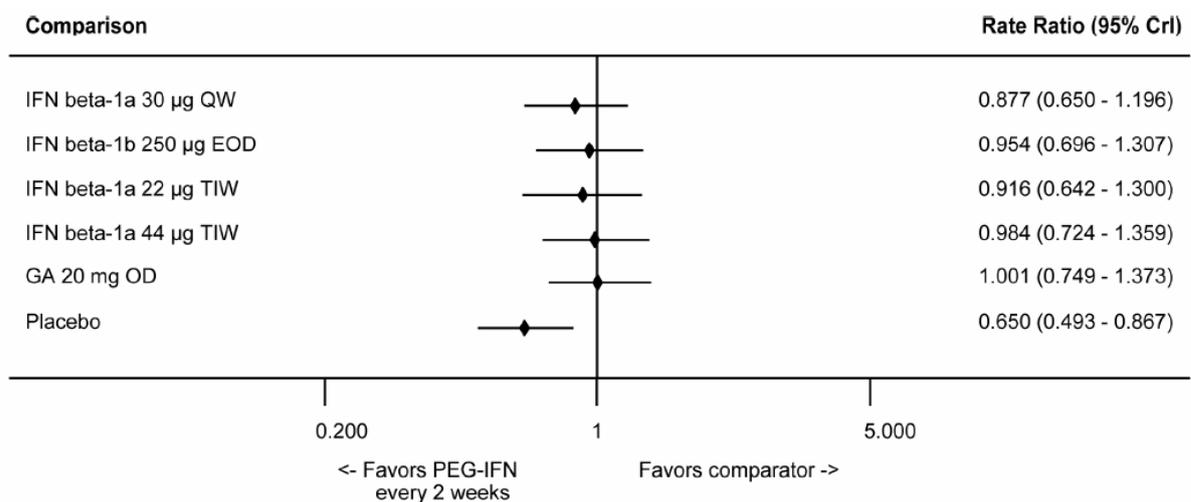


Fig 5. Summary Plot Showing Relative ARR of Peginterferon Beta-1a vs Other Injectables (RR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; RR, rate ratio; TIW, 3 times a week.

- Indirekter Vergleich Ranking:

Table 2. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for ARR.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.56	99.43	0.00
IFN beta-1a 30 µg QW	0.34	1.60	4.56	13.91	30.76	48.81	0.02	0.30
IFN beta-1b 250 µg EOD	6.58	15.21	23.32	26.67	20.16	8.05	0.01	0.56
IFN b-1a 22 µg TIW	6.75	9.05	12.76	18.69	27.95	24.57	0.23	0.46
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.99	27.00	25.65	20.84	7.58	0.94	0.00	0.71
GA 20 mg OD	26.09	36.28	24.65	9.90	2.44	0.64	0.00	0.79
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	42.25	10.86	9.06	10.00	11.09	16.43	0.31	0.69

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- CDP3M

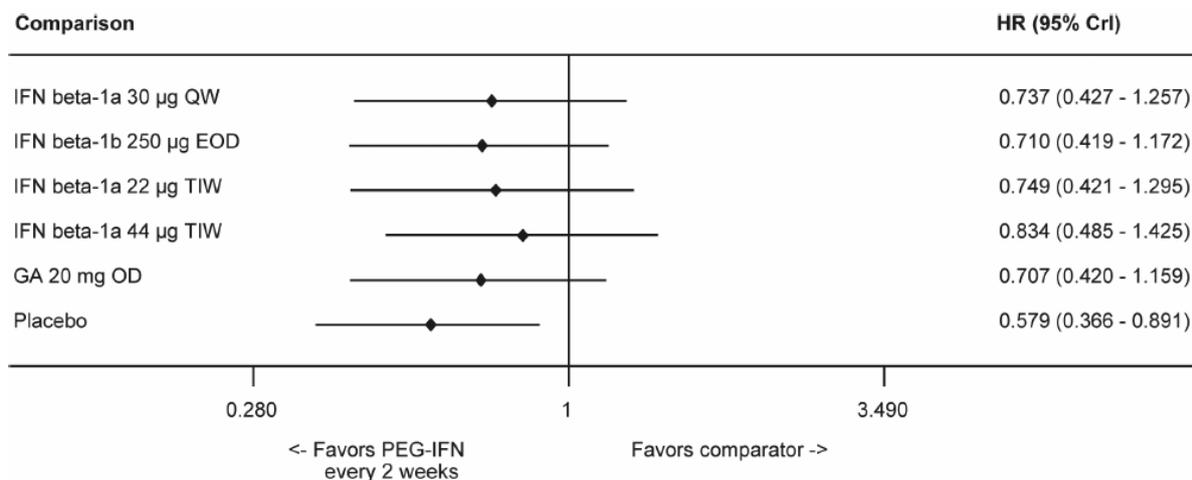


Fig 6. Summary Plot Showing the CDP3M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 3. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP3M.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7	SUCRA
Placebo	0.00	0.01	0.09	0.49	3.97	17.79	77.64	0.05
IFN beta-1a 30 µg QW	4.14	13.77	20.90	21.72	16.64	17.57	5.27	0.49
IFN beta-1b 250 µg EOD	2.32	9.93	14.24	20.77	26.52	20.62	5.61	0.43
IFN beta-1a 22 µg TIW	6.75	17.64	19.93	19.14	13.97	16.73	5.85	0.52
IFN beta-1a 44 µg TIW	17.94	36.73	21.62	12.14	7.92	3.25	0.41	0.72
GA 20 mg OD	1.68	8.39	14.83	20.71	28.03	21.60	4.76	0.42
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	67.17	13.54	8.39	5.04	2.95	2.44	0.46	0.88

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

• CDP6M

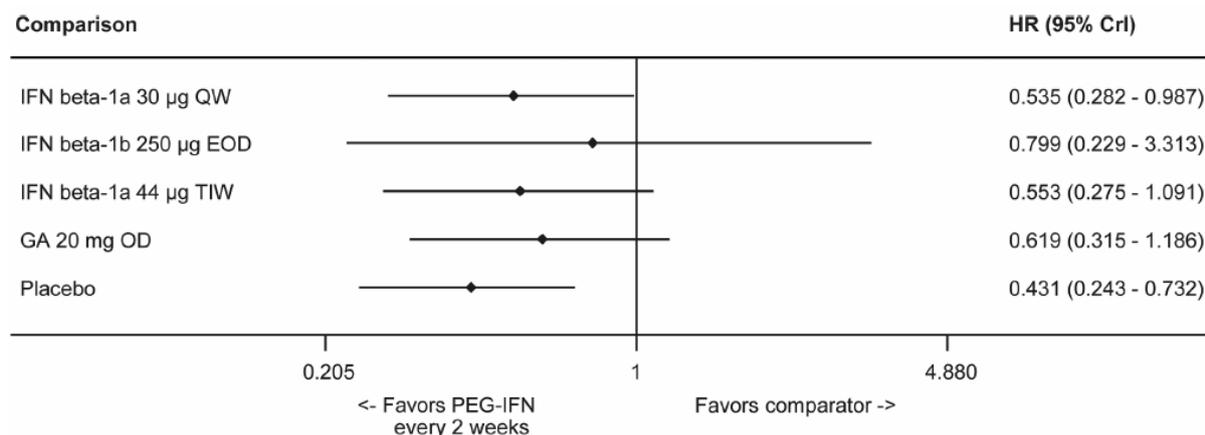


Fig 7. Summary Plot Showing the CDP6M for Peginterferon Beta-1a vs Comparators (HR and 95% CrI). Effect size <1 indicates favorable efficacy of intervention. Abbreviations: CDP6M, 6-month confirmed disability progression; CrI, credible interval; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; HR, hazard ratio; IFN, interferon; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; TIW, 3 times a week.

o Indirekter Vergleich Ranking:

Table 4. Rank Probability of Best Outcomes by Treatment for CDP6M.

	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	SUCRA
Placebo	0.00	0.10	0.87	4.43	21.07	73.54	0.1
IFN beta-1a 30 µg QW	0.50	8.13	20.23	30.53	36.27	4.35	0.4
IFN beta-1b 250 µg EOD	37.76	25.56	8.08	6.89	8.46	13.26	0.7
IFN beta-1a 44 µg TIW	1.50	10.27	23.15	33.28	23.85	7.96	0.4
GA 20 mg OD	2.45	22.15	42.74	22.55	9.24	0.87	0.6
PEG IFN beta-1a 125 µg every 2 weeks	57.80	33.79	4.93	2.33	1.11	0.04	0.9

Abbreviations: ARR, annualized relapse rate; CDP3M, 3-month confirmed disability progression; CDP6M, 6-month confirmed disability progression; EOD, every other day; GA, glatiramer acetate; IFN, interferon; µg, microgram; OD, once daily; PEG, pegylated; QW, once a week; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TIW, 3 times a week

- Adverse events:
 - Comparison of AEs was not possible within the NMA. However, based on a non-meta-analyzed comparison the safety and tolerability profile of peginterferon beta-1a 125 µg every 2weeks appears consistent with that of other evaluated treatments, with no evidence for additional AE burden.
 - The most frequently reported AE for peginterferon Beta-1a, is similar between peginterferon beta-1a and IFN beta-1a 44 µg TIW, and higher than those reported for other IFNs and GA. However, similar to IFNs and GA, the majority of patient-reported injection site reactions with peginterferon beta-1a were mild or moderate, with only 3% of patients reporting severe injection-site reactions over 2 years of treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the evidence from the systematic literature review and NMA, peginterferon beta-1a demonstrated comparable efficacy compared to non-pegylated IFNs and GA in the treatment of RRMS. In addition, based on the descriptive analysis of relative safety data, peginterferon beta-1a is well-tolerated and has the potential to reduce the frequency of some of the more prevalent AEs associated with most injectable DMTs, such as flu-like symptoms and injection site reactions. The efficacy profile, the lower injection frequency, and a consistently more favorable safety profile of the peginterferon beta-1a 125 µg every 2 weeks regimen make it a suitable alternative to other approved injectable DMTs for the treatment of patients with RRMS

Kommentare zum Review

- Heterogenität der Studien bezüglich Definition „relapse of disease“ sowie der Krankheitsdauer.

Huisman et al., 2017 [13].

Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis

Fragestellung

The objectives of this study were to conduct a SLR (systematic literature review) and to assess the feasibility of conducting a Bayesian NMA to evaluate the relative efficacy and safety of DMTs in patients with highly active (HA) or rapidly evolving severe (RES).

Methodik

Population:

- Adults with HA RRMS or RES RRMS

Intervention:

- Fingolimod, Beta interferon, Glatiramer acetate, Natalizumab, Teriflunomide, Dimethyl fumarate, Alemtuzumab

Komparator:

- Any of the interventions above or best supportive care

Endpunkte:

- Functional Outcomes: Annualized relapse rate (ARR), ARR ratio, Hazard ratio (HR) for time to relapse, HR for disability progression (at 3 and 6 months or otherwise), Proportion of patients with no relapses, Mean change from baseline in EDSS score, Proportion of patients disease activity free, Proportion of patients with no change in EDSS; MRI Outcomes: Mean number of new or enlarged T2 hyper intense lesions, Proportion of patients with no T2 lesions, Mean MS Functional composite scale z-score

Recherche/Suchzeitraum:

- November 2014

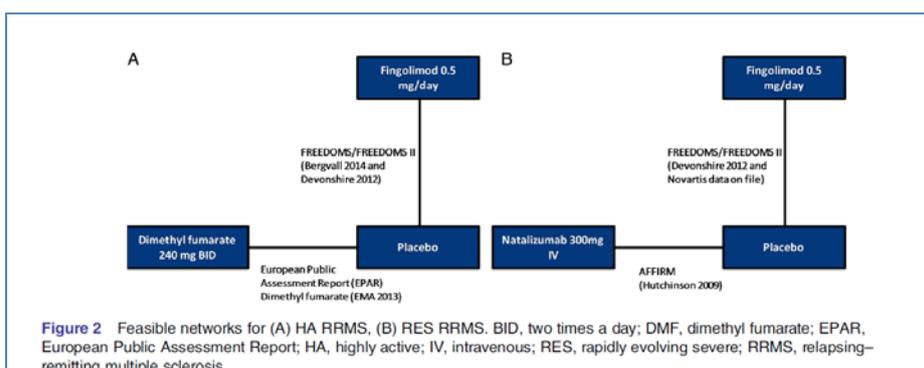
Qualitätsbewertung der Studien:

- Qualitätsbewertung der Studien: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) critical assessment checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs
- The studies included were all post hoc subgroup analyses of double-blind, parallel-group, multicentre phase III RCTs.
- HA RRMS (N=4) and RES RRMS (N=3) or both separately (N=1)
- The subgroup analysis for natalizumab reported on one RCT (AFFIRM), whereas fingolimod and DMF were supported by pooled analysis of two studies (FREEDOMS/FREEDOMS II and DEFINE/ CONFIRM, respectively).



Qualität der Studien:

- Many items of the risk of bias assessment were not well reported and therefore the risk of bias of the included subgroup analyses is unclear.

Studienergebnisse:

- HA RRMS: no statistically significant difference between fingolimod and DMF on ARR and disability progression; mean rate ratio of 0.91 (95% CrI 0.57, 1.47) and HR of 0.55 (95% CrI 0.21, 1.12), respectively.
- RES RRMS: no statistically significant difference was found for the comparison of fingolimod with natalizumab for ARR and disability progression (3-month and 6-month confirmed); mean rate ratio of 1.72 (95% CrI 0.84, 3.52) and HR of 1.62 (95% CrI 0.51, 5.13) for 3-month confirmed disability progression and 1.86 (95% CrI 0.49, 7.12) for 6-month confirmed disability progression, respectively.
- NMA: it was not possible to evaluate whether direct and indirect evidence were in agreement in closed loops.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Data limitations are apparent when conducting an informative indirect comparison for the HA and RES RRMS subgroups as the subgroups analyses were retrospective analyses of studies powered to indicate differences across entire study populations. Comparisons across treatments in HA or RES RRMS will be associated with high levels of uncertainty until new data are collected for these subgroups.

Kommentare zum Review

- It should also be noted that all included studies were post hoc subgroup analyses of large randomised trials, which were not powered to detect a statistically significant difference between interventions in the HA or RES RRMS subgroups.
- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

Fogarty et al., 2016 [2].

Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To perform a systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of available therapies in reducing relapses and disability progression in RRMS.

Methodik

→ The network meta-analysis was conducted using Bayesian Markov Chain Monte Carlo methods

Population:

- Adult patients with >90% RRMS (Some studies, while specifying RRMS as an inclusion criterion, also recruited a small number of patients with progressive disease. In these cases, studies which included >10% progressive patients were excluded)

Intervention:

- DMTs (interferon beta-1b (IFN β -1b) subcutaneous (SC) 250 mcg, IFN β -1a SC 22 mcg and IFN β -1a SC 44 mcg, IFN β -1a intramuscular (IM) 30 mcg, pegylated IFN β -1a SC 125 mcg, glatiramer acetate 20 mg, glatiramer acetate 40 mg, natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teri- flunomide, and dimethyl fumarate.

Komparator:

- DMT for RRMS as outlined in "interventions"; placebo

Endpunkte:

- Annualised relapse rate (ARR), disability progression

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Collaboration's Risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

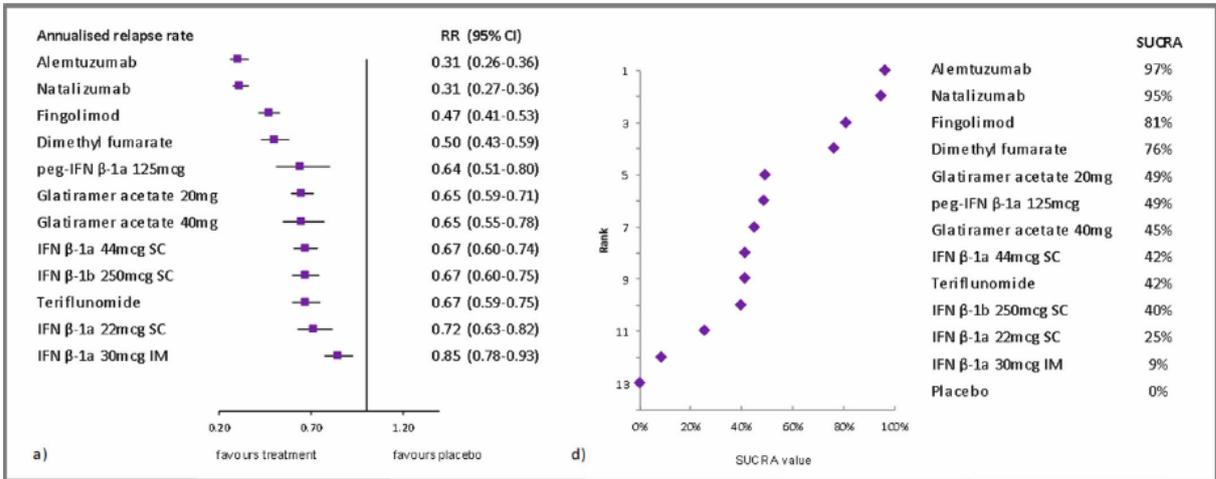
- 28 (N=17,040 patients)
- Eingeschlossenen Studien: ARR outcomes were obtain from all 28 trials, while data on disability progression confirmed after three months and six months were available from 16 trials.

Qualität der Studien:

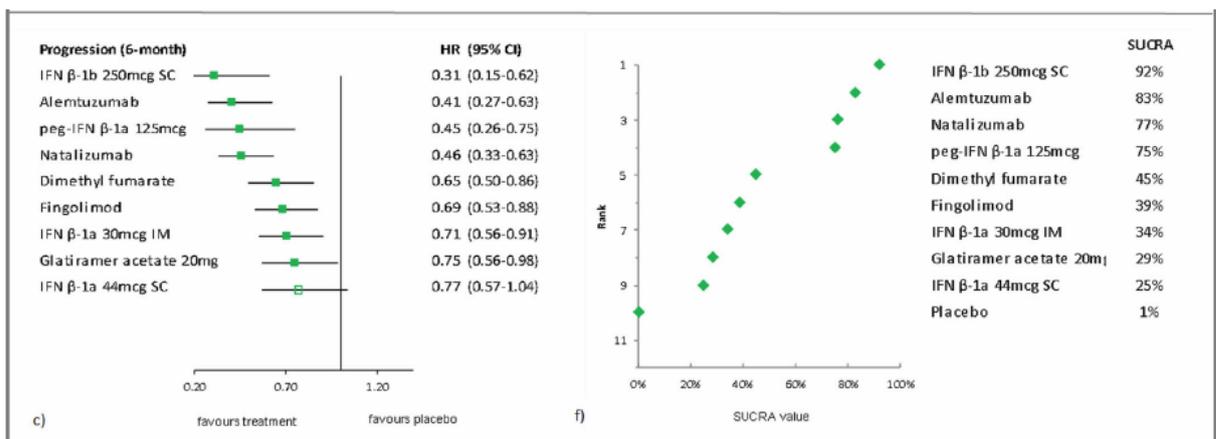
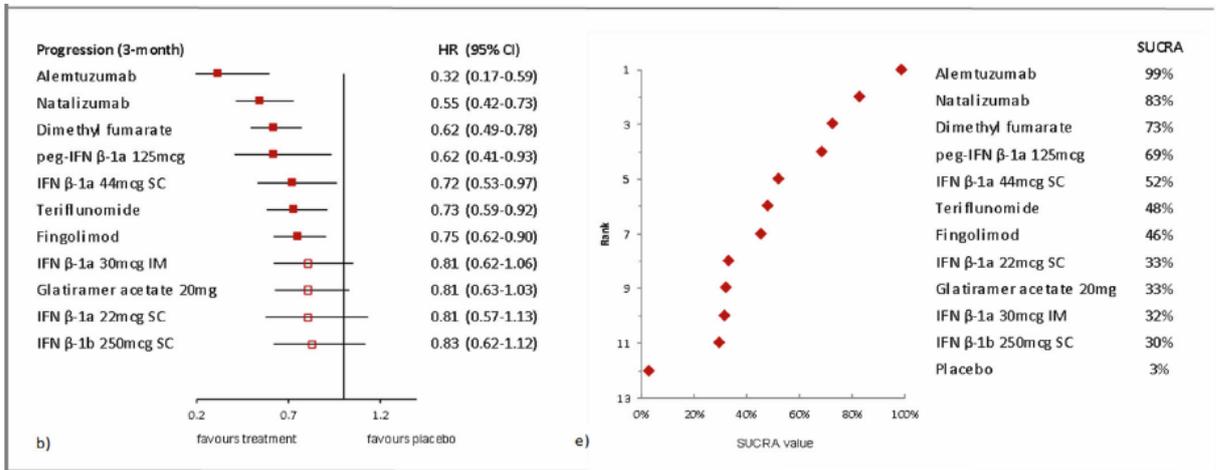
- The overall risk of bias within included studies was judged to be low in 14 studies (50%), medium in one study (4%) and high in 13 studies (46%).

Studienergebnisse:

- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for a) Annualised relapse rate



- Forest plots of treatments versus placebo and Network ranking for b) Disability progression confirmed at three months c) Disability progression confirmed at six months



Anmerkung/Fazit der Autoren

Generally, DMTs were superior to placebo in reducing MS relapse rates and disability progression. However the magnitude of the reduction and the uncertainty associated with treatment effects varied between DMTs, and between the different outcomes included in the analysis, leading to variation in the relative ranking of treatments. The monoclonal antibody

therapies alemtuzumab and natalizumab were generally among the highest ranked treatments for all outcomes. Among the oral therapies, fingolimod and dimethyl fumarate ranked higher than other therapies for ARR, while there was little difference between teriflunomide and other first-line DMTs for this outcome. Dimethyl fumarate, pegylated IFN β and IFN β 44 mcg occupied higher rankings than other DMTs for disability progression confirmed after three months and there was little to distinguish between the rankings of other treatments.

Kommentare zum Review

- Keine Angaben ob es sich hierbei um therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten handelt.

Xu et al., 2018 [30].

Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis

Fragestellung

to investigate the relative efficacy and safety of existing monoclonal antibody therapies in treating RRMS.

Methodik

Population:

- Patients with RRMS

Intervention

- natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab.

Komparator:

- control arm could be any of the above listed biological therapies, INF β -1a or placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: annualized relapse rate, proportion of patients exhibiting any serious adverse events
- Secondary outcomes: percentage of patients with no relapse, incidence of patients with new or enlarging hyperintense lesions on T2-weighted brain MRI, proportion of patients with any type of adverse events, and incidence rate of discontinuation due to adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library up until September 15, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible articles of 14 RCTs containing 9412 participants with RRMS
- INF β -1a was the most common comparison treatment and no direct active comparisons between biologics had been performed. The 7 treatment regimens included in this network meta-analysis were natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, placebo, and INF β -1a. As a standard treatment, INF β -1a was compared against all the other 6 regimens. Twelve studies containing 8259 participants evaluated annualized relapse rate while 14 studies including 9412 participants reported incidence rate of serious adverse events.

Charakteristika der Population:

- mean age of included participants was 37.2 years old, the mean baseline EDSS score was 2.7, and the mean number of relapses in past year was 1.5.

Qualität der Studien:

- The risk of bias varied across individual studies, ranging from low to high. There were generally low risks of selection bias, detection bias, attrition bias, and reporting bias. The performance bias was moderate.

Studienergebnisse:

- ARR: On the whole, patients treated with INF β -1a had an annualized relapse rate of 45.3%. Our results demonstrated that biological treatments (natalizumab, natalizumab plus INF β -1a, alemtuzumab, daclizumab, and ocrelizumab) were associated with a significantly lowered risk of annualized relapse rate compared with INF β -1a (RR 0.14 [95% CI 0.11–0.19] for natalizumab plus INF β -1a, 0.31 [0.24–0.39] for alemtuzumab, 0.41 [0.26–0.64] for natalizumab, 0.45 [0.37–0.55] for daclizumab, and 0.45 [0.36–0.56] for ocrelizumab; Fig. 3a).

The rankograms (probability-based rankings) showed natalizumab plus INF β -1a performed best in terms of decreasing annualized relapse rate, followed by alemtuzumab, natalizumab, daclizumab, ocrelizumab, INF β -1a, and placebo.

- Serious adverse events: The total incidence rate of serious adverse events was 17.6% (1659/9412) across all included studies. In terms of serious adverse events, all biological treatments had similar incidence rate, except that placebo had a tendency of more serious adverse events.

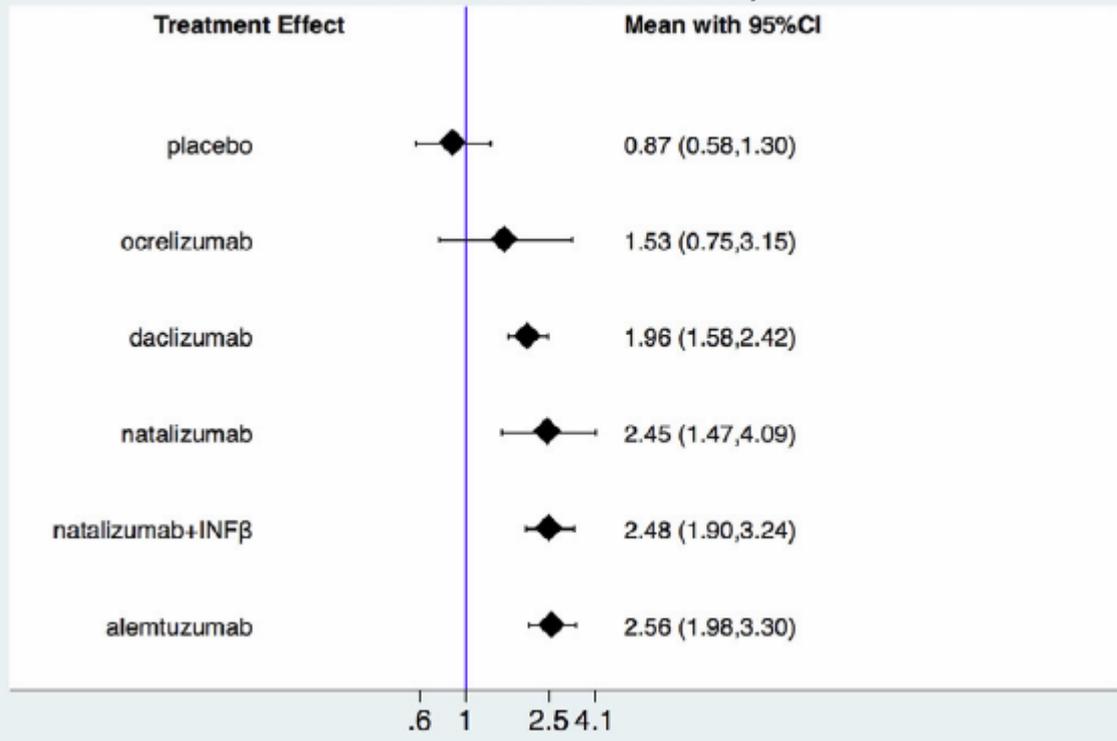
Multiple sclerosis relapse that did not correspond to relapse tally for efficacy endpoints was also regarded serious adverse event and serious adverse events were more frequent in patients receiving placebo than in those receiving monoclonal antibodies or INF β -1a were largely due to hospitalizations for treatment of relapses of multiple sclerosis.

The cluster ranking plot showed that natalizumab plus INF β -1a was the regimen associated with the lowest risks of annualized relapse as well as serious adverse events. In terms of single-drug treatment, alemtuzumab was the monoclonal antibody that performed the best.

- Secondary outcomes:
 - Patients receiving monoclonal antibodies had significantly more chances of being free from relapse during study compared with INF β -1a or placebo

Patients with no relapse

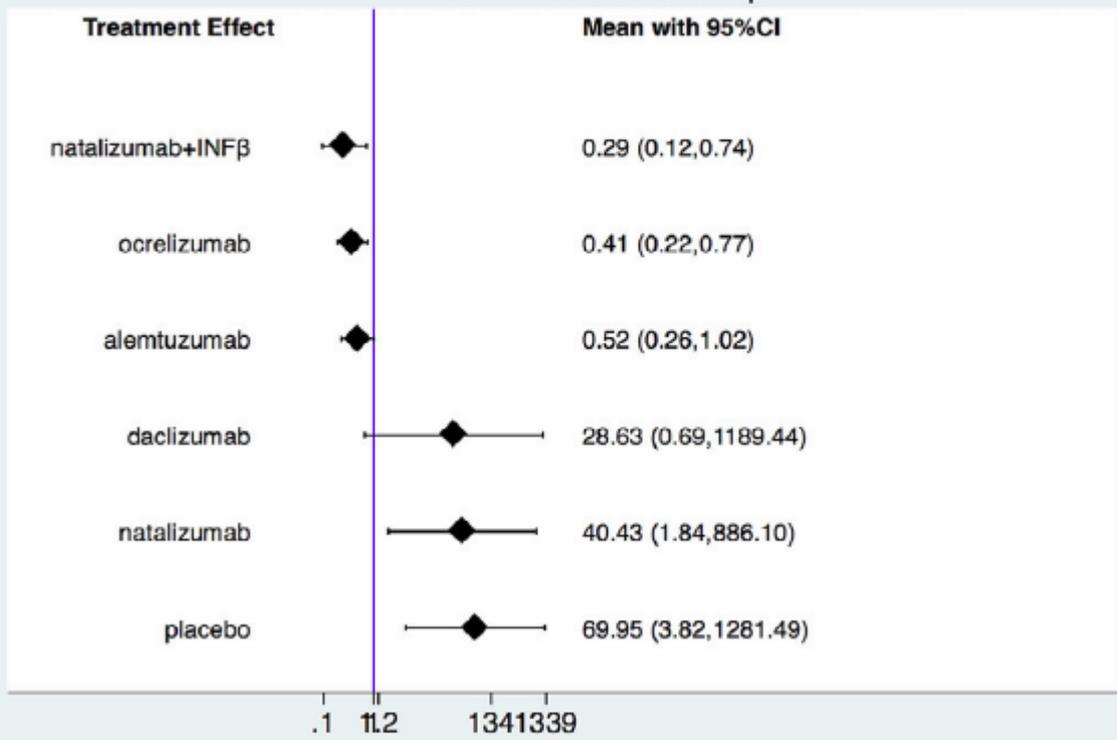
Reference treatment: INF β



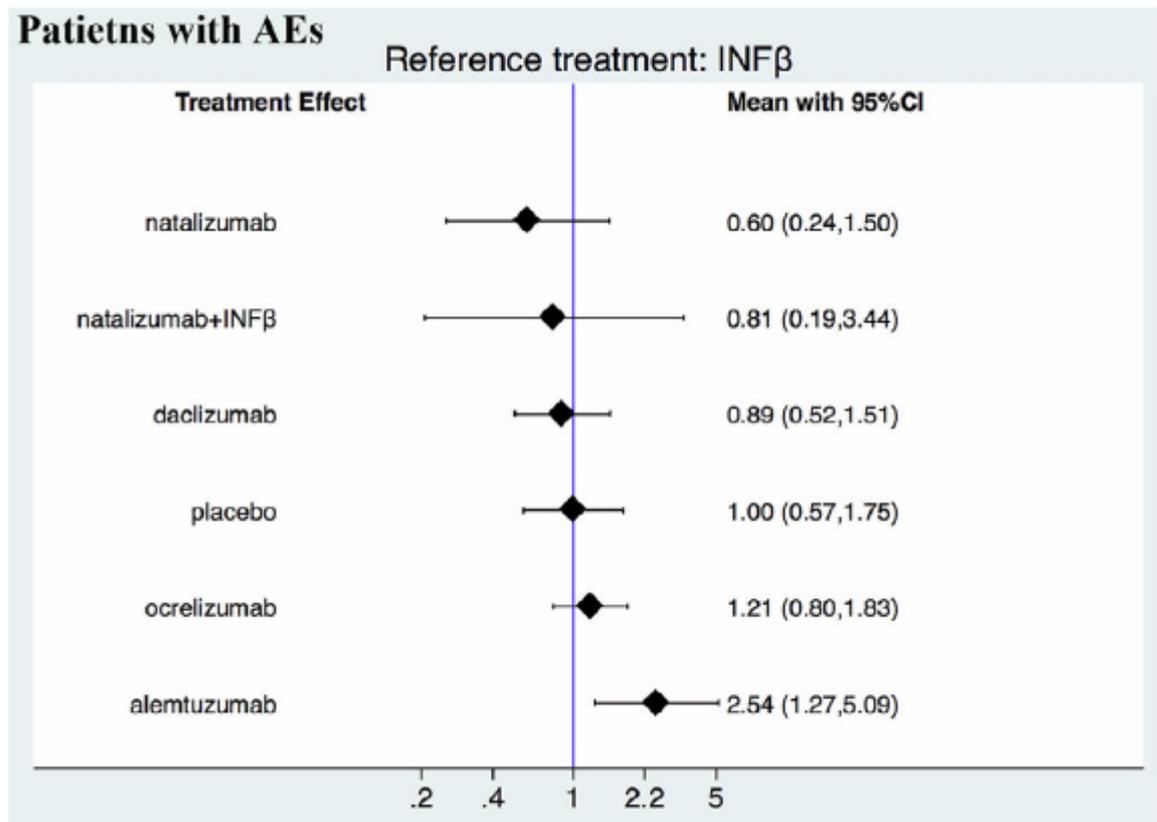
- o Interestingly, participants treated with daclizumab or natalizumab had higher risk of occurring new or enlarging T2 lesions compared with INF β -1a (RR 28.63 [95% CI 0.69–1189.44] for daclizumab, and 40.43 [1.84–886.10] for natalizumab).

Patients with new or enlarging T2 lesions

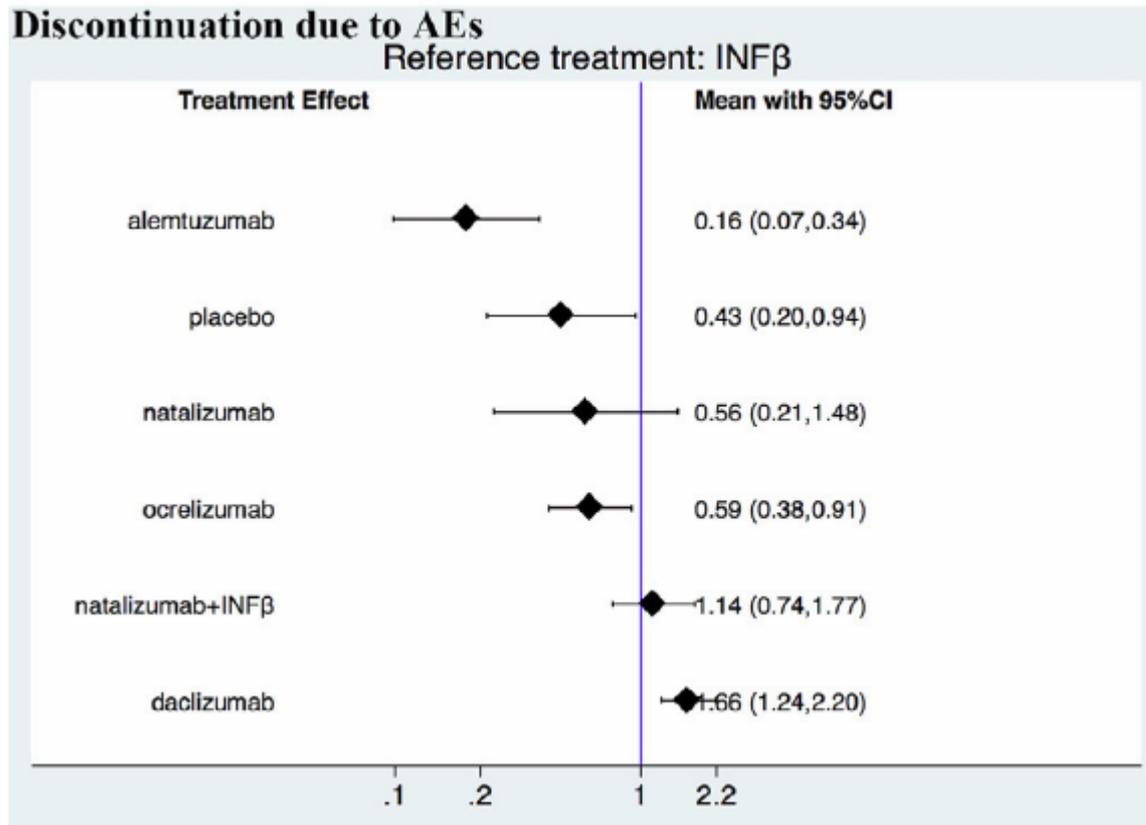
Reference treatment: INF β



- Our analysis showed that most treatment regimens carried similar risks of adverse events except for alemtuzumab, which had a significant higher risk (RR 2.54 [95% CI 1.27–5.09]).



- Alemtuzumab was associated with the lowest risk of discontinuations due to adverse events, with RR 0.16 (95% CI 0.07–0.34; Fig. 5d). The reason for this contradictory result of alemtuzumab might be that patients in all 3 studies comparing alemtuzumab with $\text{INF}\beta$ -1a received 1 g per day of intravenous methylprednisolone on 3 consecutive days at baseline and month 12 and the overall rate of discontinuation due to adverse events was very low. The rankograms of secondary outcomes



Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude, our network meta-analysis provided a comprehensive summary of efficacy and safety of monoclonal antibodies for RRMS, which might provide a reference for the treatment. The results suggested that all 4 monoclonal antibodies exhibited a higher efficacy than INF β -1a. Natalizumab plus INF β -1a and alemtuzumab offered both high efficacy in terms of reducing relapse and low risk of serious adverse events. More direct comparison studies are warranted.

Tsivgoulis et al., 2016 [27].

The Efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review, Indirect Evidence from Randomized Placebo-Controlled Trials and Meta-Analysis of Observational Head-to-Head Trials.

Fragestellung

to compare the relative efficacy of Natalizumab and Fingolimod in RRMS patients by estimating an indirect effect using available randomized placebo-control trials and by estimating an effect from observational studies on the reported efficacy outcomes.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention/Komparator:

- RCT treatment arms with any of the two drugs (Natalizumab or Fingolimod) versus the corresponding placebo arms, and meta-analysis patients receiving Natalizumab versus those receiving Fingolimod in the included observational studies.

Endpunkte:

- ARR, percentage of patients with disability progression, percentage of patients who were free of relapses and percentage of patients with no evidence of disability progression (NEDA) during the study period

Recherche/Suchzeitraum:

- EDLINE, SCOPUS and the CENTRAL Register of Controlled Trials databases on April 16th, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- CochraneHandbook

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

Table 1. Baseline characteristics of patients in the included Randomized Clinical Trials.

	Natalizumab	Fingolimod	p-value
RCTs	AFFIRM [16]	FREEDOMS I [17], FREEDOMS II [18]	
Patients (n)	627	783	
Age (years±SD)	35.6±8.5	38.5±8.6	<0.001
Males (n, %)	178 (28%)	212 (27%)	0.675
Disease duration (median, years)	5.0	N/A	N/A
History of previous DMT	N/A*	43.2%	-
Relapses in previous year (mean±SD)	1.53±0.91	1.46±0.84	0.134
Baseline EDSS (mean±SD)	2.3±1.2	2.3±1.3	1.0
Gd+ lesions (mean±SD)	2.2±4.7	1.4±4.2	<0.001
≥9 T2-MRI lesions	597 (95%)	N/A	N/A

n: number, SD: standard deviation, DMT: disease modifying treatment, Gd+: gadolinium enhancing, N/A: not available

*patients receiving treatment with cyclophosphamide or mitoxantrone within the previous year, or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, cyclosporine, azathioprine, methotrexate, or intravenous immune globulin within the previous 6 months or treatment with interferon beta, glatiramer acetate, or both for more than six months were excluded.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

Overall analysis and indirect estimates in randomized clinical trials

- Natalizumab was found to be associated with a greater reduction in the 2-year ARR compared to placebo (SMD: -0.62; 95% CI: from -0.76 to -0.48 and OR:0.32; 95%CI: from 0.25 to 0.41) than the ARR reduction of Fingolimod in 2 years compared to placebo (SMD: -0.38, 95% CI: from -0.48 to -0.28 and OR:0.50 95%CI: from 0.42 to 0.60)
- However, the percentage of patients with no relapse at 2 years was not found to be significantly different among the RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod (OR for Natalizumab: 3.04, 95% CI: from 2.29 to 4.03 vs OR for

Fingolimod: 2.54, 95% CI: from 2.05 to 3.17, p-value for subgroup differences:0.33; ORindirect:1.20, 95% CI: from 0.84 to 1.71).

- Similarly, the percentage of patients with disability progression at 2 years did not differ between RRMS patients treated with Natalizumab and Fingolimod (OR for Natalizumab: 0.51, 95% CI: from 0.37 to 0.70 vs OR for Fingolimod: 0.67, 95% CI: from 0.48 to 0.94, p-value for subgroup differences: 0.23, Fig C in S1 File; ORindirect: 0.76, 95% CI: from 0.48 to 1.21).
- Finally, a significantly higher percentage of RRMS with NEDA at 2-years was found in patients randomized to receive Natalizumab than those randomized to receive Fingolimod in the corresponding RCTs [8,23] (OR for Natalizumab: 7.42, 95%CI: from 4.66 to 11.81 vs OR for Fingolimod: 4.08, 95%CI: from 3.04 to 5.47, p-value for subgroup differences:0.03; ORindirect:1.82, 95% CI: from 1.05 to 3.15).

Overall and subgroup analyses in observational study data

- In the subsequent analysis of all available observational study data no significant difference ($p= 0.66$) in the 2-year ARR was found among Natalizumab and Fingolimod (SMD:-0.05, 95% CI: from -0.26 to 0.16; and OR: 0.92; 95%CI: from 0.64 to 1.34;).
- Similarly, no significant difference in the proportion of patients with disability progression was observed between RRMS patients treated with Natalizumab and those treated with Fingolimod at both 1-year (OR: 1.37, 95% CI: from 0.95 to 1.98, pvalue = 0.10) and 2-years (OR: 1.08, 95% CI: from 0.77 to 1.52; p-value = 0.36)
- Finally, in another subgroup analysis patients treated with Natalizumab were found to have a significantly higher proportion of relapse-free patients at 2-years patients compared to those treated with Fingolimod (OR: 2.19, 95% CI: from 1.15 to 4.18, p-value = 0.02).
- However, this difference was marginally not significant during the first year (OR: 1.61, 95% CI: from 0.94 to 2.78, p-value = 0.09) and considerable heterogeneity was observed within studies for both the 1st and 2nd year ($I^2 > 80\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Indirect analyses of RCT data and head-to-head comparisons of observational findings indicate that NTZ may be more effective than FGD in terms of disease activity reduction in patients with RRMS. However, head-to-head RCTs are required to independently confirm this preliminary observation.

Mendelez-Torres et al., 2018 [17].

Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages

Fragestellung

We systematically reviewed the comparative effectiveness of injectable beta-interferons (IFN- β) and glatiramer acetate (GA) on annualised relapse rate (ARR), progression and discontinuation due to adverse events (AEs) in RRMS, using evidence from within the drugs' recommended dosages.

MethodikPopulation:

- people diagnosed with RRMS

Intervention:

- injectable beta-interferons (IFN- β) and glatiramer acetate (GA)

Komparator:

- placebo or best supportive care without DMTs, or another of the interventions when used within indication

Endpunkte:

- relapse frequency, disease progression, and discontinuation due to adverse events, relapse rate, time to progression, or discontinuation due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- in January and February 2016. These update searches were limited by date to the beginning of 2012

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 24 primary studies
- 14 trials were placebo-controlled, the remaining 10 trials only compared active drugs against each other. One trial reported only adverse events data. The modal follow-up was 24 months.

Qualität der Studien:

- All studies that adequately detailed their method of randomization (n = 15, 63%) were appraised as being at low risk of bias in this domain. A similar number of studies (n = 15) were judged to be at low risk of bias from allocation concealment, though one study was classed as at high risk of bias in this domain. We judged that most studies were at high risk of bias in blinding of participants and personnel (n = 24, 83%) and blinding of outcome

assessment (n = 18, 75%) due to a combination of injection site reactions in placebo-controlled trials and an open label design. Five studies (21%) were at high risk of bias from incomplete outcome data due to differential attrition between arms, and we believed that four studies (17%) were at high risk of bias from selective reporting. Finally, most studies (n = 17, 71%) were at high risk of bias from other sources, generally stemming from industry sponsorship

Studienergebnisse:

- All drugs had a beneficial effect on ARR as compared to placebo, but not compared to each other, and findings were robust to sensitivity analysis.

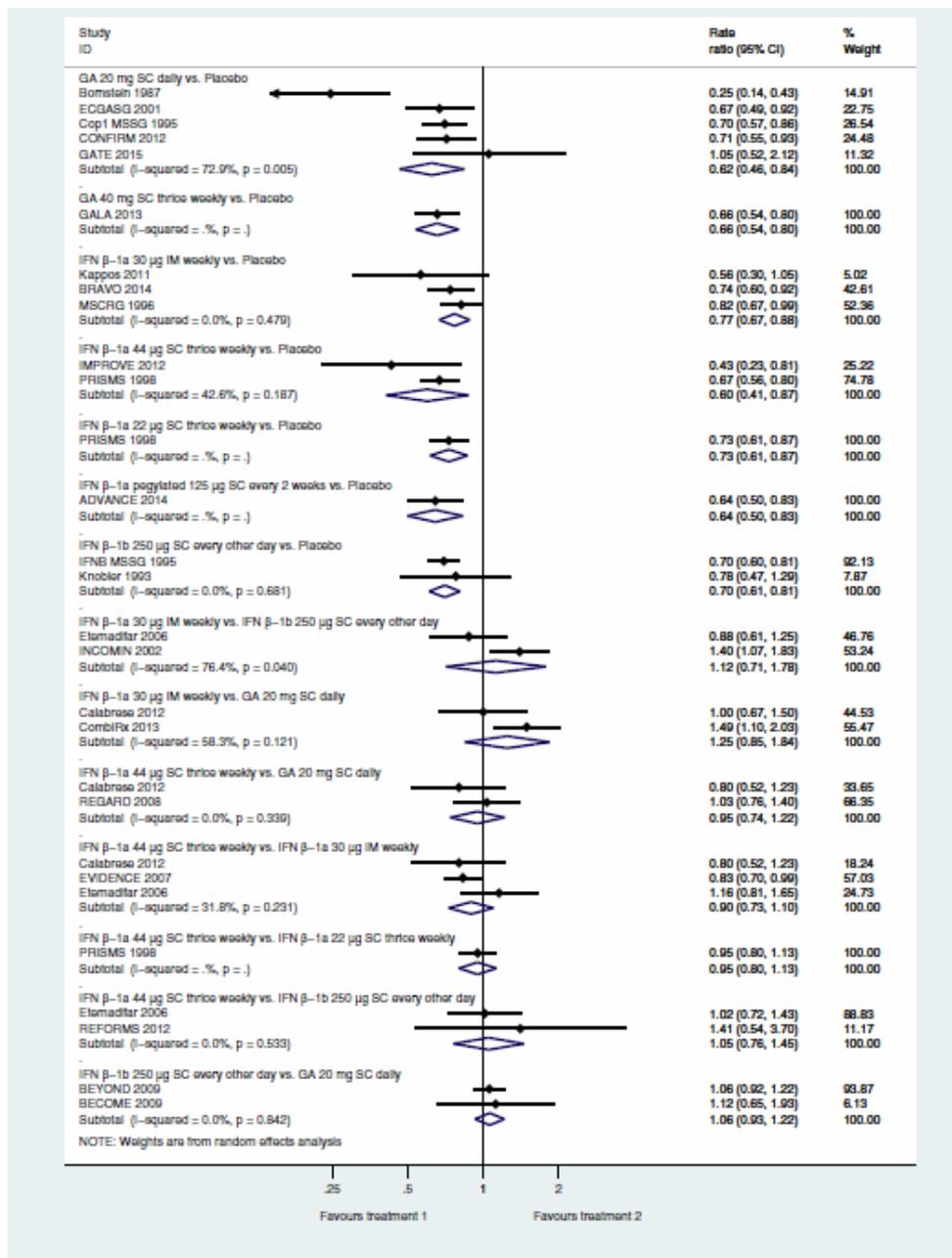


Fig. 2 Pairwise meta-analyses for annualised relapse rate. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous

Table 3 Network meta-analysis results for annualised relapse rate^a

Drug	SUCRA	GA 20 mg daily	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	IFN β-1b 250 µg SC every other day	IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	Placebo
GA 20 mg daily	0.77		1.01 (0.77, 1.33)	1.00 (0.80, 1.24)	0.97 (0.85, 1.10)	0.95 (0.86, 1.05)	0.91 (0.76, 1.08)	0.82 (0.73, 0.92)	0.65 (0.59, 0.72)
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.73			0.98 (0.71, 1.35)	0.95 (0.72, 1.26)	0.94 (0.71, 1.23)	0.89 (0.66, 1.21)	0.81 (0.62, 1.06)	0.64 (0.50, 0.83)
GA 40 mg thrice weekly	0.70				0.97 (0.77, 1.22)	0.96 (0.77, 1.19)	0.91 (0.71, 1.17)	0.82 (0.66, 1.03)	0.66 (0.54, 0.80)
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.64					0.99 (0.86, 1.13)	0.94 (0.80, 1.10)	0.85 (0.76, 0.95)	0.68 (0.60, 0.76)
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.56						0.95 (0.79, 1.14)	0.86 (0.76, 0.97)	0.69 (0.62, 0.76)
IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	0.43							0.91 (0.76, 1.08)	0.72 (0.61, 0.85)
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.18								0.80 (0.72, 0.88)
Placebo	0								
Test for inconsistency (χ^2 , df, p)		11.71, 11, 0.38							

^aFindings are expressed as rate ratio (RR) with 95% CI

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- We considered time to progression confirmed at 3 months and confirmed at 6 months in separate models; while both models suggested that the included drugs were effective, findings were not consistent between models.

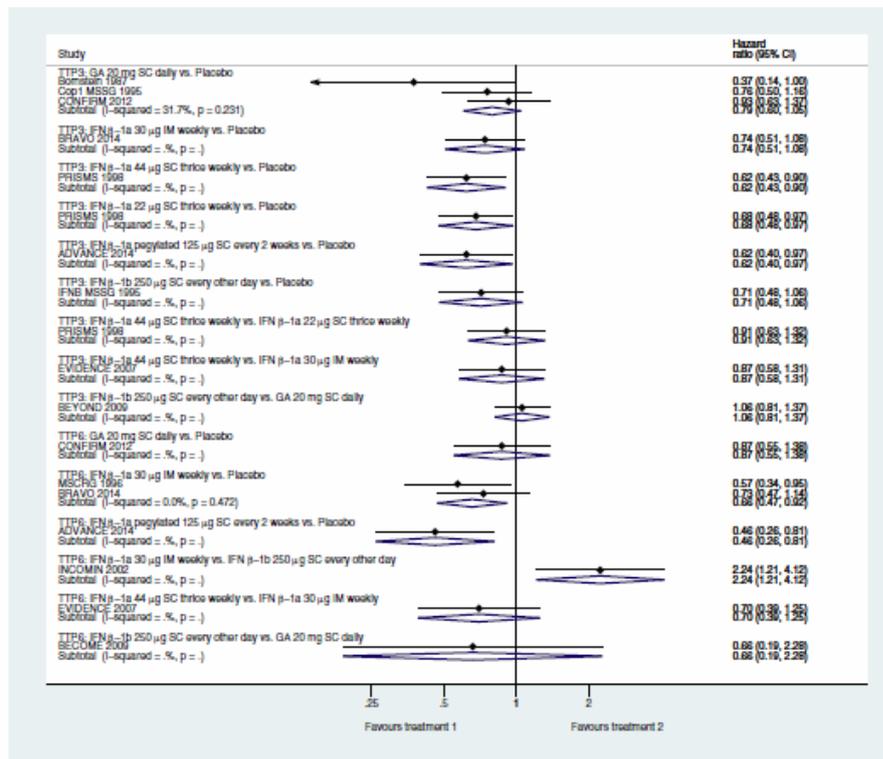


Fig. 3 Pairwise meta-analyses for time to progression. IFN: interferon, GA: glatiramer acetate, IM: intramuscular, SC: subcutaneous; TTP3: time to progression confirmed at 3 months; TTP6: time to progression confirmed at 6 months

Table 4 Network meta-analysis results for time to progression^a

Time to progression confirmed at 3 months									
Drug	SUCRA	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	GA 20 mg daily	IFN β-1b 250 µg SC every other day	Placebo	GA 40 mg SC thrice weekly
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.77		1.01 (0.59, 1.74)	0.92 (0.65, 1.30)	0.86 (0.62, 1.19)	0.82 (0.56, 1.22)	0.81 (0.53, 1.22)	0.63 (0.46, 0.86)	Not included in this analysis
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.75			0.91 (0.52, 1.59)	0.85 (0.49, 1.46)	0.81 (0.49, 1.34)	0.80 (0.47, 1.34)	0.62 (0.40, 0.97)	
IFN β-1a 22 µg SC thrice weekly	0.62				0.94 (0.62, 1.42)	0.90 (0.59, 1.36)	0.88 (0.57, 1.36)	0.68 (0.49, 0.96)	
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.5					0.96 (0.65, 1.42)	0.94 (0.62, 1.43)	0.73 (0.53, 1.00)*	
GA 20 mg daily	0.44						0.98 (0.78, 1.24)	0.76 (0.60, 0.97)	
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.39							0.78 (0.59, 1.02)	
Placebo	0.02								
Test for inconsistency (χ ² , df, p)		0.35, 2, 0.84							
Time to progression confirmed at 6 months									
Drug	SUCRA	IFN β-1b 250 µg SC every other day	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	IFN β-1a 30 µg IM weekly	GA 20 mg daily	Placebo	PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	GA 40 mg thrice weekly
IFN β-1b 250 µg SC every other day	0.9		0.74 (0.32, 1.71)	0.71 (0.32, 1.60)	0.50 (0.29, 0.87)	0.42 (0.21, 0.83)	0.34 (0.18, 0.63)		Not included in this analysis
PegIFN β-1a 125 µg every 2 weeks	0.71			0.97 (0.40, 2.33)	0.68 (0.35, 1.31)	0.56 (0.28, 1.15)	0.46 (0.26, 0.81)		
IFN β-1a 44 µg SC thrice weekly	0.7				0.70 (0.39, 1.25)	0.58 (0.27, 1.27)	0.47 (0.24, 0.93)		
IFN β-1a 30 µg IM weekly	0.4					0.83 (0.49, 1.41)	0.68 (0.49, 0.94)		
GA 20 mg daily	0.25						0.82 (0.53, 1.26)		
Placebo	0.05								
Test for inconsistency (χ ² , df, p)		0.77, 1, 0.38							

^aFindings are presented as HR (95% CI)

IFN interferon, GA glatiramer acetate, IM intramuscular, SC subcutaneous, SUCRA surface under the cumulative ranking curve

- Discontinuation due to AEs did not appear to be different between drugs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analyses confirmed that IFN-β and GA reduce ARR and generally delay progression as defined in these trials. We found, however, that there was no clear ‘winner’ across outcomes, and our findings were qualified by the high risk of bias across studies, and the use of an impairment/mobility scale to measure disease progression. Future research should consider more relevant measures of disability and, given that most trials have been short-term, consider a longitudinal approach to comparative effectiveness.

Lucchetta et al., 2018 [16].

Disease- Modifying Therapies for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta- Analysis

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis of randomised clinical trials (RCTs) to provide evidence-based hierarchies of the efficacy and safety of all available DMTs for patients with RRMS.

Methodik

Population:

- adults diagnosed with RRMS

Intervention/Komparator:

- traditional DMTs compared with the recently developed DMTs (The searched DMT therapies alemtuzumab, azathioprine; cladribine; daclizumab; dimethyl fumarate; fingolimod; glatiramer acetate; interferon β -1a; interferon β -1b; pegylated interferon; natalizumab; ocrelizumab; rituximab; teriflunomide)

Endpunkte:

- annualised relapse rate (ARR), disability progression confirmed at 12 weeks (DPC12), disability progression confirmed at 24 weeks (DPC24), disability improvement confirmed at 12 weeks (DIC12), disability improvement confirmed at 24 weeks (DIC24), discontinuations due to adverse events (DAE) and change in QoL evaluated through Short Form-36 items or 12 items (SF-36 or SF-12)

Recherche/Suchzeitraum:

- in the PubMed and Scopus databases without any time limit or language restriction (updated in May 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (29,150 participants)
- Eight studies included only treatment-naive participants, and one study assessed only treatment-experienced patients; 16 studies included both treatment-naive and treatment-experienced patients, and 15 articles did not report this information.
- 16 clinical trials comparing active therapies (head-to-head trials), 14 comparing different doses of DMT and 10 evaluating the active treatment against placebo.
- No study evaluating azathioprine or rituximab fulfilled the inclusion criteria and could be included in the systematic review.

Qualität der Studien:

- The outcomes more frequently associated with 'low risk of bias' were disability improvement and disability progression confirmed at 12 weeks; 'some concerns' appear more frequently in disability progression confirmed at 24 weeks, whereas 'high risk' was associated with QoL and ARR outcomes. The two domains more frequently scored as 'high risk of bias' were measurement of the outcome (due to the lack of masking of the assessors) and domain referring to missing outcome data.

Studienergebnisse:

- The most effective therapies for the outcome of annualized relapse rate were alemtuzumab (96% probability), natalizumab (96%) and ocrelizumab (85%), compared with all other therapies (hazard ratio versus placebo, 0.31, 0.31 and 0.37, respectively; $p < 0.05$ for all comparisons) (high-quality evidence). However, no significant differences among these three therapies were found.

Discontinuation due to adverse events revealed similarity across all therapies, except for alemtuzumab, which showed less discontinuation when compared with interferon-1a intramuscular (relative risk 0.37; $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-quality evidence shows that alemtuzumab, natalizumab and ocrelizumab present the highest efficacy among DMTs, and other meta-analyses are required to evaluate the frequency of adverse events to better understand the safety profile of these therapies. Based on efficacy profile, guidelines should consider a three-category classification (i.e. high, intermediate and low efficacy). Specific studies should be conducted for a more precise selection of therapies for more aggressive RRMS conditions.

Signori et al., 2016 [24].

Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to quantitatively summarize by a meta-analysis the long-term impact of immunomodulatory drugs (Interferon-Beta (IFN- β) or Glatiramer Acetate (GA)) in relapsing-remitting (RR) MS patients.

Methodik

Population:

- RRMS patients

Intervention/Komparator:

- Interferon-Beta (IFN- β or Glatiramer Acetate (GA))

Endpunkte:

- effect on progression to a sustained EDSS score of 6 or to the Secondary Progressive (SP) phase

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessment of study quality of observational studies was done according to a modified version of the Newcastle-Ottawa scale and the GRACE checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 observational studies and 4 long-term extension of RCT including a total of 13,238 patients were selected for the analysis.
- All the studies evaluated the effect of IFN or GA vs no treatment; in the observational studies the control group was represented by contemporary untreated patients (6 studies), historical untreated patients (2 studies), patients with a delayed start of treatment or low exposure to treatment. One study had two (both contemporary and historical) control groups; one study compared the EDSS accumulation before and after the treatment start.
- In the extensions of RCT the experimental group was treated with different preparations of IFN- β while the control group was the one originally randomized to placebo; since after the study completion all the placebo patients were switched to IFN- β , in RCT extensions the comparison was between a delayed vs an immediate IFN- β treatment start.

Qualität der Studien:

- The quality was overall good, especially in the statistical methods to account for differences between treatments groups. On the other hand, blinded evaluations or procedures for an objective assessment of outcomes were missing in all the examined observational studies.

Studienergebnisse:

- All studies but two reported a consistent effect of immunomodulatory treatment on long-term disease progression; the pooled effect on progression to EDSS 6 or SP was significant ($p < 0.001$) when tested by the non-parametric test.
- The quantitative estimate of the treatment effect in reducing progression to EDSS 6 in the subset of studies reporting this outcome was HR pooled=0.49 (95% CI: 0.34–0.69), $p < 0.001$.

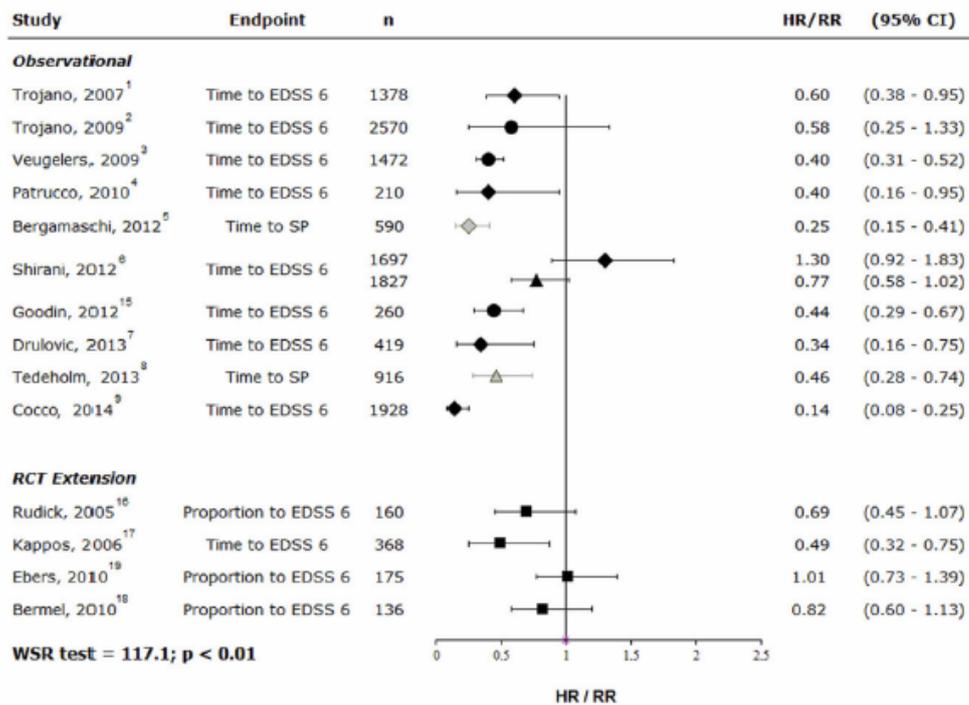


Fig. 2 – Forest plot of evidence from all studies stratified according to the study design.

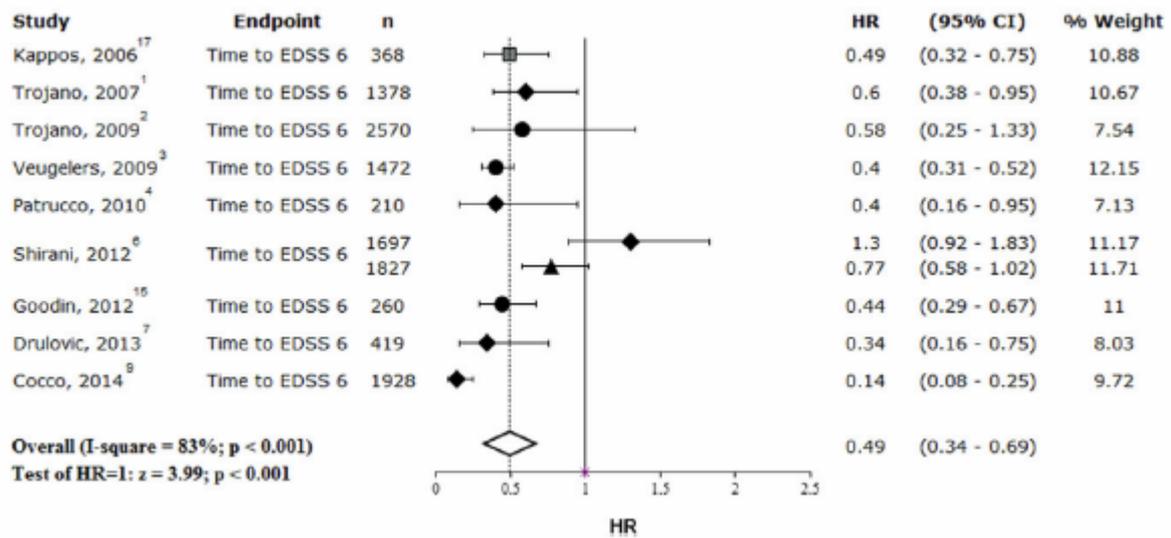


Fig. 3. – Forest plot for meta-analysis of Time to EDSS 6.

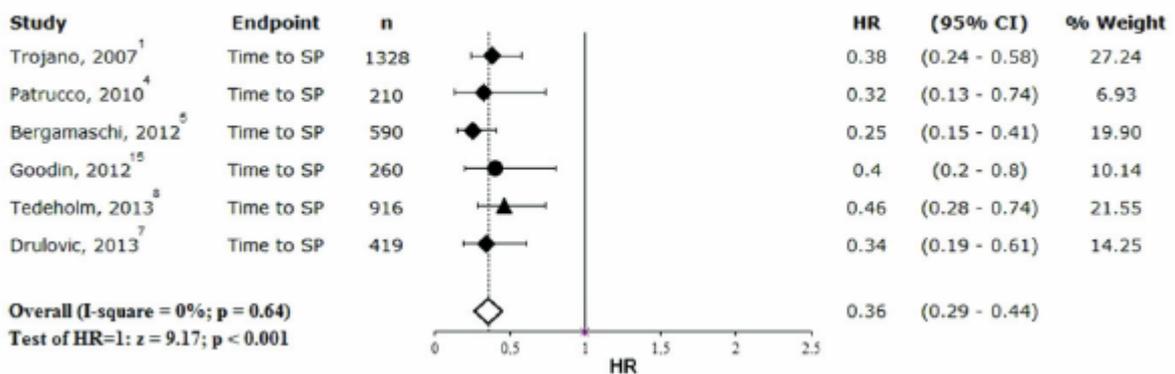


Fig. 4. – Forest plot for meta-analysis of Time to SP.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in an era when head to head observational studies comparing new with established therapies start to be published, it would be useful to have a complete picture of the long term effect of injectable immunomodulatory therapies, that are now the new standard of care to refer to for the assessment of the efficacy of emerging therapies.

3.4 Leitlinien

Montalban et al., 2018 [18].

European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN)

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop an evidence-based clinical practice guideline for the pharmacological treatment of people with MS.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline has been developed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology and following the updated EAN recommendations.

Clinical questions were formulated in Patients–Intervention–Comparator–Outcome (PICO) format and outcomes were prioritized.

The quality of evidence was rated into four categories according to the risk of bias. The recommendations with assigned strength (strong and weak) were formulated based on the quality of evidence and the risk-benefit balance. Consensus between the panelists was reached by use of the modified nominal group technique.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception to December 2015

Recommendations

In patients with RRMS and secondary-progressive MS, what is the benefit of treating with a DMD compared to no treatment/another DMD?

- Offer early treatment with DMDs to patients with active RRMS as defined by clinical relapses and/or MRI activity (active lesions–contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually). Also includes CIS fulfilling current diagnostic criteria for MS. (strong)
- For active RRMS, choosing between the wide range of available drugs (interferon beta-1b, interferon beta-1a -sc, im-, peginterferon beta-1a, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, fingolimod, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab) from the modestly effective to the highly efficacious, will depend on the following factors, in discussion with the patient:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Disease severity/activity;
 - Drug safety profile;
 - Accessibility of the drug.(consensus statement)

- Consider treatment with interferon-1a (sc) or -1b for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the dubious efficacy, as well as the safety and tolerability profile of these drugs. (weak)
- Consider treatment with mitoxantrone for patients with active secondary-progressive MS taking into account, in discussion with the patient, the efficacy, and specifically the safety and tolerability profile of this agent. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab or cladribine for patients with active secondary-progressive MS. (weak)
- Consider treatment with ocrelizumab for patients with primary-progressive MS. (weak)

Treatment strategy if inadequate treatment response: In patients with relapsing MS treated with interferon or glatiramer acetate and evidence of early disease activity (relapses and/or disability progression and/or MRI activity at 6/12 months), what is the benefit of switching between interferon and glatiramer acetate versus moving to more efficacious drugs?

- Offer a more efficacious drug to patients treated with interferon or glatiramer acetate who show evidence of disease activity assessed as recommended in questions 4–5 of this guideline.

(strong)

- When deciding on which drug to switch to, in consultation with the patient, consider the following factors:
 - Patient characteristics and comorbidities;
 - Drug safety profile;
 - Disease severity/activity.

(consensus statement)

(...)

- When treatment with a highly efficacious drug is stopped, either due to inefficacy or safety concerns, consider starting another highly efficacious drug. When starting the new drug, take into account the following factors:
 - disease activity (clinical and MRI), the greater the activity, the higher the urgency to start new treatment;
 - half life and biological activity of the previous drug;
 - the potential for resumed disease activity or even rebound (particularly with natalizumab).
 - (consensus statement)
- In treatment decisions, consider the possibility of resumed disease activity or even rebound when stopping treatment, particularly with natalizumab. (weak)

Long-term Treatment

- Consider continuing a DMD if a patient is stable (clinically and on MRI) and shows no safety or tolerability issues. (weak)

Rae-Grant et al., 2018 [19,20,21].

American Academy of Neurology (AAN)

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop recommendations for disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

A multidisciplinary panel developed DMT recommendations, integrating findings from a systematic review; followed an Institute of Medicine–compliant process to ensure transparency and patient engagement; and developed modified Delphi consensus–based recommendations concerning starting, switching, and stopping DMTs pertinent to people with relapsing remitting MS, secondary progressive MS, primary progressive MS, and clinically isolated syndromes of demyelination. Recommendations were supported by structured rationales, integrating evidence from one or more sources: systematic review, related evidence (evidence not from the systematic review), principles of care, and inference from evidence.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search of MEDLINE, CENTRAL, and EMBASE published from database inception to November 2016

LoE/GoR

Therapeutic scheme

Class I

A randomized controlled clinical trial of the intervention of interest with masked or objective outcome assessment, in a representative population. Relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent between treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

The following are also required:

- a. concealed allocation
- b. no more than 2 primary outcomes specified
- c. exclusion/inclusion criteria clearly defined
- d. adequate accounting for dropouts (with at least 80% of enrolled subjects completing the study) and crossovers with numbers sufficiently low to have minimal potential for bias.
- e. For noninferiority or equivalence trials claiming to prove efficacy for one or both drugs, the following are also required*:
 - i. The authors explicitly state the clinically meaningful difference to be excluded by defining the threshold for equivalence or noninferiority.
 - ii. The standard treatment used in the study is substantially similar to that used in previous studies establishing efficacy of the standard treatment (e.g., for a drug, the mode of administration, dose, and dosage adjustments are similar to those previously shown to be effective).
 - iii. The inclusion and exclusion criteria for patient selection and the outcomes of patients on the standard treatment are comparable to those of previous studies establishing efficacy of the standard treatment.
 - iv. The interpretation of the study results is based upon a per-protocol analysis that accounts for dropouts or crossovers.
- f. For crossover trials, both period and carryover effects examined and statistical adjustments performed, if appropriate

Class II

An RCT of the intervention of interest in a representative population with masked or objective outcome assessment that lacks one criteria a–e above (see Class I) or a prospective matched cohort study with masked or objective outcome assessment in a representative population that meets b–e above (see Class I). (Alternatively, a randomized crossover trial missing 1 of the following 2 characteristics: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) All relevant baseline characteristics are presented and substantially equivalent among treatment groups, or there is appropriate statistical adjustment for differences.

Class III

All other controlled trials (including studies with external controls such as well-defined natural history controls). (Alternatively, a crossover trial missing both of the following 2 criteria: period and carryover effects described or baseline characteristics of treatment order groups presented.) A description of major confounding differences between treatment groups that could affect outcome.** Outcome assessment is masked, objective, or performed by someone who is not a member of the treatment team.

Class IV

Studies that (1) did not include patients with the disease, (2) did not include patients receiving different interventions, (3) had undefined or unaccepted interventions or outcomes measures, or (4) had no measures of effectiveness or statistical precision presented or calculable.

*Note that numbers 1–3 in Class Ie are required for Class II in equivalence trials. If any 1 of the 3 is missing, the class is automatically downgraded to Class III.

**Objective outcome measurement: an outcome measure that is unlikely to be affected by an observer's (patient, treating physician, investigator) expectation or bias (e.g., blood tests, administrative outcome data).

Recommendations

Starting therapy

- Clinicians should prescribe alemtuzumab, fingolimod, or natalizumab for people with MS with highly active MS (Level B).
- Clinicians may recommend azathioprine or cladribine for people with relapsing forms of MS who do not have access to approved DMTs (Level C).
- Clinicians should offer ocrelizumab to people with PPMS who are likely to benefit from this therapy unless there are risks of treatment that outweigh the benefits (Level B).

Switching DMT

- Clinicians should discuss switching from one DMT to another in people with MS who have been using a DMT long enough for the treatment to take full effect and are adherent to their therapy when they experience 1 or more relapses, 2 or more unequivocally new MRI-detected lesions, or increased disability on examination, over a 1-year period of using a DMT (Level B).
- Clinicians should evaluate the degree of disease activity, adherence, AE profiles, and mechanism of action of DMTs when switching DMTs in people with MS with breakthrough disease activity during DMT use (Level B).

- Clinicians should discuss a change to noninjectable or less frequently injectable DMTs in people with MS who report intolerable discomfort with the injections or in those who report injection fatigue on injectable DMTs (Level B).
- Clinicians should inquire about medication AEs with people with MS who are taking a DMT and attempt to manage these AEs, as appropriate (Level B).
- Clinicians should discuss a medication switch with people with MS for whom these AEs negatively influence adherence (Level B).
- Clinicians should discuss switching DMT or reducing dosage or frequency (where there are data on different doses [e.g., interferons, teriflunomide, azathioprine]) when there are persistent laboratory abnormalities (Level B).
- Clinicians should counsel people with MS considering natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, and dimethyl fumarate about the PML risk associated with these agents (Level B).
- Clinicians should discuss switching to a DMT with a lower PML risk with people with MS taking natalizumab who are or become JCV antibody–positive, especially with an index of above 0.9 while on therapy (Level B).
- Clinicians should counsel that new DMTs without long-term safety data have an undefined risk of malignancy and infection for people with MS starting or using new DMTs (Level B).
- If a patient with MS develops a malignancy while using a DMT, clinicians should promptly discuss switching to an alternate DMT, especially for people with MS using azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclophosphamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab, or dimethyl fumarate (Level B).
- People with MS with serious infections potentially linked to their DMT should switch DMTs (does not pertain to PML management in people with MS using DMT) (Level B).
- Clinicians should check for natalizumab antibodies in people with MS who have infusion reactions before subsequent infusions, or in people with MS who experience breakthrough disease activity with natalizumab use (Level B).
- Clinicians should switch DMTs in people with MS who have persistent natalizumab antibodies (Level B).
- Physicians and people with MS choosing to switch from natalizumab to fingolimod should initiate treatment within 8–12 weeks after natalizumab discontinuation (for reasons other than pregnancy or pregnancy planning) to diminish the return of disease activity (Level B).

Stopping DMT

- In people with RRMS who are stable on DMT and want to discontinue therapy, clinicians should counsel people regarding the need for ongoing follow-up and periodic reevaluation of the decision to discontinue DMT (Level B).
- Clinicians should advocate that people with MS who are stable (that is, no relapses, no disability progression, stable imaging) on DMT should continue their current DMT unless the patient and physician decide a trial off therapy is warranted (Level B).
- Clinicians may advise discontinuation of DMT in people with SPMS who do not have ongoing relapses (or gadolinium enhanced lesions on MRI activity) and have not been ambulatory (EDSS 7 or greater) for at least 2 years (Level C).

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

AWMF, 2016 [10].

S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose

Fragestellung

Die Leitlinie fokussiert auf die wichtigsten Aspekte der Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose. Dabei hat sie den Schwerpunkt im Bereich der Therapieempfehlungen. Für die pädiatrische Multiple Sklerose gibt es keine spezielle nationale Leitlinie.

Methodik

Bei dieser Quelle handelt es sich um eine Leitlinie der Klasse S1. Die Empfehlungen werden demnach durch eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) im informellen Konsens erarbeitet, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.

Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung der Behandlung Kindern mit MS, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Sonstige Hinweise:

- Die Leitlinie ist orientiert an der (derzeit abgelaufenen) Leitlinie zur Multiplen Sklerose im Erwachsenenalter (AWMF LL Multiple Sklerose, Registrierungsnummer: 030-050), behandelt allerdings als Erweiterung der LL der DGN konkrete Handlungsempfehlungen für das Akut-Management sowie die immunmodulatorische Dauertherapie im Kindes- und Jugendalter.
- **Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung hinsichtlich der Behandlung von MS bei Kindern, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.**

Empfehlungen:

Therapie: Es gibt derzeit keine Ergebnisse aus kontrollierten prospektiven klinischen Studien über die Behandlung der pädiatrischen MS. Die Therapie erfolgt daher weitgehend in Anlehnung an die MS im Erwachsenenalter wobei bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Besonderheiten zu beachten sind.

- Immunmodulatorische Therapie: Ziel der immunmodulatorischen Therapie ist zum einen die Verringerung der Schubrate und Schubschwere, zum anderen das Hinauszögern oder Verhindern des Auftretens bleibender Behinderungen bzw. einer sekundär progredienten MS. Ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der Therapie sind anzustreben, da so die Prognose verbessert werden kann. Die Indikation zu einer immunmodulatorischen Therapie besteht daher, sobald die Diagnose MS gestellt wurde. Meist ist dies aufgrund der neuen Diagnosekriterien schon beim ersten Schub möglich. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte eine zweite MRT Untersuchung nach 3 Monaten erfolgen, um möglicherweise die Diagnose zu sichern und die Therapie einzuleiten.

- Verlaufmodifizierende Therapie milde/ moderate Verlaufsform: Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Verlaufsformen der MS wird zunächst eine Therapie mit einem der rekombinanten Interferon-beta-Präparate (IFN-β1b Betaferon®/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia®/Novartis; IFN-β1a Avonex®/Biogen Idec; Rebif®/Merck-Serono) oder Glatirameracetat (Copaxone®/Teva Pharma) eingeleitet. In Deutschland sind alle Präparate ab 12 Jahren zugelassen, Rebif® hat kürzlich die Zulassung ab 2 Jahren erhalten. Auch Patienten, die jünger als 12 Jahre sind, sollten zeitnah nach Diagnosestellung behandelt werden. Hierzu können alle aufgeführten immunmodulatorischen Präparate eingesetzt werden. Da die Erwachsenenendosis zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss für jeden Patienten die individuell verträgliche Dosis gefunden werden. Die Therapie dieser Patienten sollte daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Für die Therapie mit Dimethylfumarat, pegyliertem Interferon beta-1a, Teriflunomid und Alemtuzumab, die in Deutschland bei Erwachsenen mit MS auch für die Therapie der milden/moderaten Verlaufsform der MS zugelassen sind, gibt es bisher für die pädiatrische MS keine Erfahrungen.
- Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform: Die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform wird bei Patienten eingesetzt, die kein ausreichendes Ansprechen auf die o.g. Medikamente zeigen sowie bei Patienten mit hochaktiver MS. Da alle für die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform verfügbaren Medikamente in Deutschland unter 18 Jahren nicht zugelassen sind, handelt es sich immer um eine sog. off-label Anwendung. Die Entscheidung zu einer solchen Therapie sollte in einem spezialisierten Zentrum bzw. in Kooperation mit diesem erfolgen.
- Präparate für die (hoch-) aktive Verlaufsform: Derzeit werden in Deutschland Natalizumab (Tysabri®/Biogen Idec), Fingolimod (Gilenya®/Novartis) und Alemtuzumab (Lemtrada) eingesetzt. Für das Kindes- und Jugendalter besteht derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab; hierzu liegen Ergebnisse aus kleinen Fallserien vor. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität. Patienten mit Natalizumab müssen engmaschig beobachtet werden, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Für das Risiko an einer PML zu erkranken ist entscheidend, ob im Blut Antikörper gegen das JC Virus nachweisbar sind. Dies ist in Deutschland in ca. 50% der Patienten mit pädiatrischer MS der Fall. Bei diesen JCV+ Patienten kann dennoch eine Therapie mit Natalizumab begonnen werden, sie sollte aber in der Regel nach 2 Jahren wieder beendet bzw. neu evaluiert werden, weil dann das Risiko an einer PML zu erkranken ansteigt. Im Einzelfall kann eine Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit hochaktiver MS über diesen Zeitraum hinaus erwogen werden, bedarf dann aber einer besonderen Risikobeurteilung mit erneuter Aufklärung und schriftlichem Einverständnis. Für die zweite Substanz, Fingolimod, die zur Eskalationstherapie der pädiatrischen MS eingesetzt werden kann, gibt es bisher nur wenig Erfahrungen. Diese deuten jedoch darauf hin, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischer MS ähnlich dem bei adulter MS ist. Bei adulten Patienten hat Fingolimod sich auch für die Nachbehandlung von JCV+ Patienten nach Natalizumab als wirksam erwiesen. Für den Einsatz von Alemtuzumab liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Für Informationen bezüglich der Nebenwirkungen und Kontraindikationen der immunmodulatorischen Medikamente sei auf die AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen.

Fragestellung

The International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group held its inaugural educational program, "The World of Pediatric MS: A Global Update," in September 2014 to discuss advances and challenges in the diagnosis and management of pediatric multiple sclerosis (MS) and other neuroinflammatory CNS disorders.

Methodik

The meeting was held on September 9, 2014, in Boston, Massachusetts, funded by the US National MS Society, the Italian MS Society, and MS International Federation. The symposium brought together 72 IPMSSG members from 19 countries to learn from each other and share experience and expertise in the field of pediatric MS.

Ergebnisse

- Disease-modifying treatments:
 - Disease-modifying treatments. Current treatment options for first-line immunotherapy in relapsing-remitting MS include interferon- β and glatiramer acetate⁴⁰ (as discussed in "Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management" → siehe unten). However, some patients will experience breakthrough disease with these drugs. Escalation is a therapeutic strategy in which drugs with low risk are first utilized and, if needed, drugs with increasing toxicity are successively adopted. The current concept of escalation therapy in MS involves switching patients who fail first-line therapy to more effective and riskier treatments (e.g., natalizumab), although these drugs have not been formally evaluated in children. (...)
 - (...) Induction represents an approach in which powerful immunosuppressant drugs are used from the beginning to treat the disease with objectives of stopping the disease activity early, resetting the immune system, and avoiding epitope spreading, preventing irreversible structural damage. An aggressive immunosuppressant should be considered for a limited time to gain control of disease, followed by maintenance therapy with lower risk drugs (e.g., glatiramer acetate or interferon- β) for patients with active disease and who are at risk for early accumulation of disability. This treatment strategy has been understudied and at this point has never been documented to work even in adult MS.

There was general agreement that treatment decisions should be tailored to the needs and status of the child and taken after discussion with the young person and his or her family.
- Treatment trials:
 - (...) Current treatments for first-line immunotherapy in paediatric MS include interferon- β and glatiramer acetate. Escalation strategies may be beneficial for children with inadequate treatment response. For some children with an aggressive disease evolution, induction therapy may need to be considered. There is limited evidence of DMTs in children with MS. Both Europe and the United States mandate pediatric studies for new medicinal products. Although several challenges for clinical trials in pediatric MS have been identified, there are strategies being implemented to address these, and

there is a strong desire within the pediatric MS community and the IPMSSG for further research.

Anmerkungen/Hinweise

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung hinsichtlich der Behandlung von MS bei Kindern, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.

Ghezzi A et al., 2016 [11].

Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management

Fragestellung

The goal of this article is to provide an overview of current knowledge with regard to safety, tolerability, and efficacy of first-line treatment options for MS in the pediatric age group, with the aim of providing guidance for planning first-line treatment of MS in children and adolescents.

Methodik

- Narrative Review

Ergebnisse

Pediatric patients with MS should start DMT treatment soon after diagnosis, with regular follow-up:

- To assess clinical response with regular clinical evaluations (every 3–6 months, according to label/regulatory/local guidelines) and brain MRI every 6–12 months (according to label/regulatory/ local guidelines)
- To check the tolerability/safety profile (every 3–6 months, according to label/regulatory/local guidelines); periodic assessment of blood cell count, liver function, and thyroid and kidney function should be performed

There are no pharmacodynamic/pharmacokinetic studies of IFN-b and GA in pediatric MS. In general, it is recommended to initiate IFN-b therapy with 25%–50% of the adult dose. If well-tolerated, it is recommended to titrate up to full adult dose, especially for children over 12 years of age with a body weight more than 30 kg.

Adverse events should be appropriately managed: acetaminophen or ibuprofen before IFN-b injection or at appearance of flu-like symptoms reduce their frequency and severity. An educational program for patients and parents is also an important aspect when starting a DMT therapy, as they should be carefully informed on realistic expectations and management of adverse events, and trained on injection technique.

Patients treated with IFN-b can develop neutralizing antibodies resulting in a reduced biological activity of this medication and an increased risk of relapses: according to these recommendations, testing for the presence of neutralizing antibodies (NAbs), if available, should be performed in patients at 12 and 24 months of therapy or if there is evidence of breakthrough disease activity. Positive titers of NAbs may be relevant to guide treatment decisions: if confirmed at repeated measurements with 3- to 6- month intervals, IFN-b should be discontinued.

Recent reports have described the occurrence of thrombotic microangiopathy in adults treated with IFN- β as well as the association between glomerulonephritis and sarcoid-like lung disease with long-term IFN β treatment.³³ Patients should be carefully monitored for safety evaluation and to discover possible rare adverse events: this issue is particularly important in pediatric patients, when children are being exposed to medications during key periods of growth and body development.

→ Siehe Abbildung 1 hinsichtlich des allgemeinen Therapiealgorithmus.

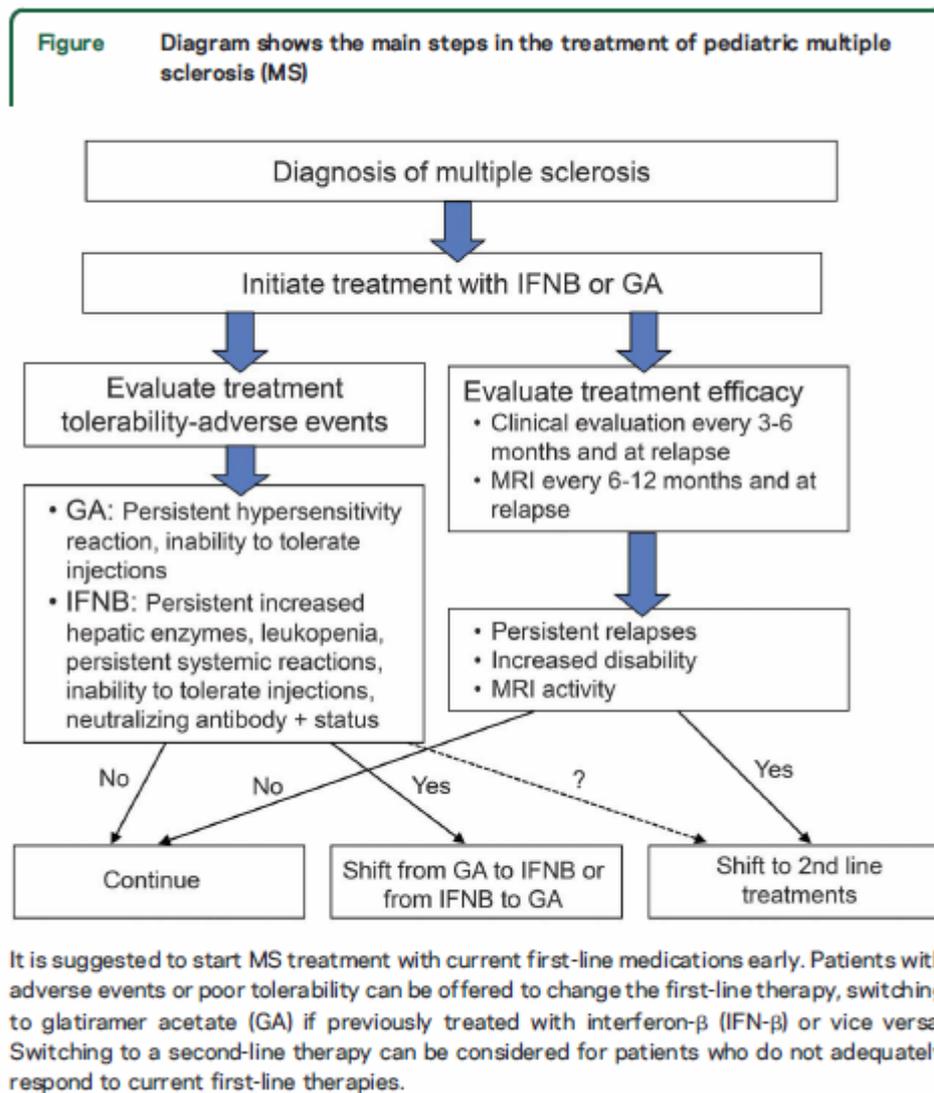


Abbildung 1: General treatment approach

Anmerkungen/Hinweise

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung hinsichtlich der Behandlung von MS bei Kindern, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.

Chitnis T et al., 2016 [1].

Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments.

Fragestellung

This review summarizes the current knowledge of breakthrough disease, escalation, and induction treatment approaches in children with MS, especially pertaining to disease course and disability outcomes in this group of patients. In addition, ongoing clinical trials and approaches and challenges in conducting clinical trials in the pediatric population are discussed.

Methodik

- Narrativer Review

Ergebnisse

Conceptual approaches to treating children with MS:

- No evident disease activity (NEDA): The ultimate goal of therapy in MS is to prevent relapses and to halt disability accrual. The concept of zero disease activity has been termed NEDA, measured by absence of clinical and MRI disease, and is increasingly being viewed as the overall goal for treatment. However, the impact of low subclinical disease activity (e.g., rare new lesions on MRI) on long-term MS outcome is unclear. Despite advances in MS therapeutics, no one MS therapy has 100% efficacy on NEDA, and NEDA is achieved in approximately 50% of adult patients with MS followed for 2 years in any therapeutic trial.⁴ Longitudinal data have shown that only 7% of adult patients with MS remain NEDA at 7 years of follow-up.⁴ NEDA has not yet been systematically evaluated in children with MS, especially since formal clinical trials in this population have only just started, and there are limited longitudinal datasets available to answer this question. (...)
- Individualized therapy: The identification of patients with high and low risk for disease activity and disability accrual falls into the overall concept of personalized or individualized medicine, which should also be considered in pediatric MS, particularly as more therapies become available. Validated outcome predictors are limited in adults and nonexistent in children with MS.
- Induction vs escalation therapy: Another relevant concept when considering approaches to treating pediatric MS is the idea of stepwise escalation in therapy vs initiation with potent agents, which, if followed by de-escalation, can be termed induction therapy. There is presently insufficient evidence in adult and pediatric MS to favor one approach over another, and consideration of the overall disease course, safety, and efficacy of various drugs currently guides therapeutic decisions. The terminology of first- and second-line treatments is disappearing in the academic literature and is being supplanted with the concepts of escalation/induction and individualized therapy; however, the terms first/second-line treatments are still often used by payers and regulatory agencies.
- Current knowledge on second-line treatments in pediatric MS: None of the currently available immunomodulatory or immunosuppressive treatments in use for adult patients with highly active relapsing-remitting MS has completed randomized controlled trials in the pediatric population. However, the increasing number of published reports of second-line agent use in children and adolescents with MS confirms the need for additional therapies in this age group.

Anmerkungen/Hinweise

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Fragestellung hinsichtlich der Behandlung von MS bei Kindern, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2018) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 OR #2
4	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Oct 2013 to Oct 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	"multiple sclerosis/therapy"[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title]
3	((ms[Title]) OR rms[Title]) OR rrms[Title] OR spms[Title]
4	multiple scleros*[Title/Abstract]
5	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
6	(#2) OR (#3 AND #4)
7	(#1) OR (#5 AND #6)
8	((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
9	(#7 AND #8)
10	(#9) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.10.2018

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
2	multiple scleros*[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)
4	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference,

	NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
5	(#3 AND #4)
6	(#5) AND ("2013/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D.** Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S103-109.
2. **Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M.** Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9:23-30.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV – Therapiehinweis Alemtuzumab vom 15. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2715/2016-09-15_AM-RL-IV_TH-Ergaenzung_Alemtuzumab_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab vom 16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 18.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016 - Fingolimod [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-202/2016-05-19_Geltende-Fassung_Fingolimod_D-157_D-198.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Ocrelizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-343/2018-08-02_Geltende-Fassung_Ocrelizumab_D-332.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 8. Januar 2015 / 23. Juni 2015 / 7. Januar 2016 - Dimethylfumarat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-111/2016-01-07_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-100.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 21. Juni 2018 - Cladribin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-334/2018-06-21_Geltende-Fassung_Cladribin_D-327.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. März 2014 - Teriflunomid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-81/2014-03-20_Geltende-Fassung_Teriflunomid_D-078.pdf.
10. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP).** Pädiatrische Multiple Sklerose; S1-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 022-014. 05.01.2016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 26.11.2018].

URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf.

11. **Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gartner J, Tenenbaum S.** Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S97-S102.
12. **He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al.** Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(3):Cd009882. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>.
13. **Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, et al.** Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open* 2017;7(3):e013430.
14. **La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al.** Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd009333. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009333.pub3>.
15. **La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G.** Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd009371. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
16. **Lucchetta RC, Tonin FS, Borba HHL, Leonart LP, Ferreira VL, Bonetti AF, et al.** Disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32(9):813-826.
17. **Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al.** Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol* 2018;18(1):162.
18. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
19. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):789-800.
20. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(17):777-788.
21. **Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al.** Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [online]. Minneapolis (USA): American Academy of Neurology; 2018. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/WNL/A/WNL_2018_04_19_RAEGRANT_NEUROLOGY2017835181R1_SDC3.pdf.

22. **Riera R, Porfírio GJM, Torloni MR.** Alemtuzumab for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd011203.
URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>.
23. **Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL.** Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2018;34(8):1361-1371.
24. **Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP.** Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:57-63.
25. **Tolley K, Hutchinson M, You X, Wang P, Sperling B, Taneja A, et al.** A network meta-analysis of efficacy and evaluation of safety of subcutaneous pegylated interferon beta-1a versus other injectable therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2015;10(6):e0127960.
26. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.** Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9):Cd011381.
URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011381.pub2>.
27. **Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Grigoriadis N, Dardiotis E, Heliopoulos I, et al.** The efficacy of natalizumab versus fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic Review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials. *PLoS One* 2016;11(9):e0163296.
28. **Wassmer E, Chitnis T, Pohl D, Amato MP, Banwell B, Ghezzi A, et al.** International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S110-116.
29. **Xu M, Lu X, Fang J, Zhu X, Wang J.** The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Neurosci* 2016;33:28-31.
30. **Xu X, Chi S, Wang Q, Li C, Xu B, Zhang J, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapies for relapsing remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:322-328.
31. **Xu Z, Zhang F, Sun F, Gu K, Dong S, He D.** Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(4):Cd011076.
URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>.
32. **Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(11):Cd010968. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>.