

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 20.11.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	40

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus ( $\geq 1$ Jahr) mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben .....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben .....	17
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben .....	22
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
9-HPT	9-Hole Peg Test [Stecktest des MSFC]
ARR	Annualized Relapse Rate [Jährliche Schubrate]
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	Complete Blood Count [Großes Blutbild]
DMT	Disease-Modifying Therapy [Krankheitsmodifizierende Therapie]
EDSS	Expanded Disability Status Scale [Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten]
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen EQ-5D (5 Dimensionen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN-beta	Interferon-beta
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite [Leistungstest zur Beurteilung des Schweregrads der Behinderungen bei Multiple-Sklerose-Patienten]
n. e.	nicht ermittelbar
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 [Kognitionstest des MSFC]
PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [Fragebogen zur Erfassung der Leistungsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität von Multiple-Sklerose-Patienten]
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende MS]
S1P	Spingosin-1-Phosphat
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
T25-FW	Timed 25-Foot Walk Test [Gehstreckentest des MSFC]
UE	Unerwünschte Ereignisse

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale [Eindimensionale Skala zur Beeinträchtigung durch Fatigue]
ULN	Upper Limit of Normal [Obergrenze des Normalwerts]
ZNS	Zentrales Nervensystem

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Timo Wasmuth
<b>Position:</b>	Head Health Economics and Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 911 273-12498
<b>Fax:</b>	+49 911 273-15498
<b>E-Mail:</b>	timo.wasmuth@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Frimley Business Park Camberley, GU16 7SR Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Fingolimod</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Gilenya<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA27</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Fingolimod ist ein S1P-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den S1P-Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptoren auf den Zellen im zentralen Nervensystem binden kann. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eine Umverteilung der Lymphozyten bewirkt, es findet keine Depletion statt. Durch diese Umverteilung wird die Infiltration autoaggressiver Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären.

Im Gegensatz zu klassischen Immunsuppressiva beeinträchtigt Fingolimod nicht die Aktivierung, Expansion oder Proliferation von für die Infektabwehr nötigen Gedächtniszellen.

Andere MS-Therapeutika haben nur begrenzt Zugang zum ZNS. Fingolimod hingegen ist dank seiner lipophilen Eigenschaft in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dadurch besitzt es das Potenzial, direkt auf Neuronen und Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia) zu wirken, welche ebenfalls S1P-Rezeptoren exprimieren.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:  Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. [...]	Erstzulassung: 17.03.2011  Zulassungserweiterung: 23.05.2014  Zulassungserweiterung: 28.10.2015	A und B <sup>b</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Kodierung „A“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben. Kodierung „B“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <p>[...]</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.<sup>a</sup></p>	<p>Erstzulassung: 17.03.2011</p>
<p>a: Die Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ist gemäß Beratungsgespräch vom 12. August 2015 nicht Gegenstand dieses Dossiers.</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben.	Glatirameracetat oder Beta-Interferon 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.
Davon:		
A1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben.	Glatirameracetat
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) angesprochen haben.	Bei Vorbehandlung mit Glatirameracetat: Beta-Interferon 1a oder 1b.  Bei Vorbehandlung mit anderen DMT als Beta-Interferon oder Glatirameracetat: Glatirameracetat oder Beta-Interferon 1a oder 1b.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.	Fortführung der mit Glatirameracetat oder Beta-Interferonen begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder Beta-Interferone mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.
Davon:		
B1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben.	Beta-Interferone 1a oder 1b <sup>b</sup>
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben.	Bei Vorbehandlung mit Glatirameracetat: Glatirameracetat  Bei Vorbehandlung mit anderen DMT als Beta-Interferonen oder Glatirameracetat: Glatirameracetat oder Beta-Interferone
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Zu dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Daten im Modul 4 dargestellt.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben:

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben:

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

In Analogie zu den vorangegangenen Bewertungsverfahren und der Definition im bisherigen Anwendungsgebiet sowie in Übereinstimmung mit den aktuellen Behandlungsempfehlungen und den Ergebnissen einer systematischen Literaturrecherche wird ein vollständiger und angemessener Zyklus operationalisiert als eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr, eine nicht ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie demnach als Behandlungsdauer von unter einem Jahr.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Subpopulation A: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben**

Für die Subpopulation A1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben, konnten keine Daten vorgelegt werden. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv beschieden wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren.

Ausgewertet wurde die Subpopulation A2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus ( $\geq 1$  Jahr) mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben

<b>Endpunkte zu Monat 12</b>	<b>Fingolimod 0,5 mg (N = 17) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 25)</b>
<b>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	
<b>Mortalität:</b>	
• Todesfälle gesamt	keine
<b>Morbidität:</b>	
<b>Krankheitsschübe</b>	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 1,32 [0,56; 3,10]; 0,530 <sup>a</sup>
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 1,82 [0,67; 4,92]; 0,237 <sup>b</sup>
<b>Behinderungsprogression (EDSS)</b>	
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	n. e. [n. e.]; > 0,999 <sup>b</sup>
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</b>	
• Gesamt (MSFC-z) <sup>c</sup>	MW-Differenz = 0,05 [-0,17; 0,28]; 0,585 <sup>e</sup>
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) <sup>d</sup>	MW-Differenz = 0,50 [-1,88; 2,89]; 0,618 <sup>e</sup>
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) <sup>d</sup>	MW-Differenz = 1,08 [-0,61; 2,77]; 0,199 <sup>e</sup>
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 0,46 [-2,89; 3,80]; 0,778 <sup>e</sup>
<b>Fatigue</b>	
• U-FIS	MW-Differenz = 2,79 [-9,27; 14,84]; 0,619 <sup>e</sup>
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>	
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = 1,25 [-0,29; 2,78]; 0,100 <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 0,96 [0,78; 1,18]; 0,695 <sup>f</sup>
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,47 [0,10; 21,94]; 0,780 <sup>f</sup>
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 7,22 [0,37; 141,67]; 0,193 <sup>f</sup>
• Relevante unerwünschte Ereignisse:	
Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen	n. e.
Infektionen	RR = 1,80 [0,96; 3,37]; 0,068 <sup>f</sup>
Hypertonie	RR = 1,47 [0,10; 21,94]; 0,780 <sup>f</sup>
Lebererkrankungen	RR = 15,89 [0,94; 269,80]; 0,056 <sup>f</sup>
Lymphopenie	n. e.
Leukopenie	n. e.
Makulaödem	n. e.
Malignitäten	RR = 4,33 [0,19; 100,49]; 0,361 <sup>f</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 17) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 25)
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
QT-Intervallverlängerung	RR = 4,33 [0,19; 100,49]; 0,361 <sup>f</sup>
Grippeähnliche Symptome	RR = 0,16 [0,02; 1,17]; 0,072 <sup>f</sup>
Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 0,48 [0,02; 11,17]; 0,649 <sup>f</sup>
Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	n. e.
Reproduktionstoxizität	n. e.
Bronchokonstriktion	n. e.
Varicella-Zoster-Virus-Infektion	RR = 0,48 [0,02; 11,17]; 0,649 <sup>f</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = 0,02 [-0,13; 0,16]; 0,812 <sup>e</sup>
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = -8,96 [-17,2; -0,75]; 0,034 <sup>e</sup>
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = 0,84 [-1,20; 2,88]; 0,328 <sup>e</sup>
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht ermittelbar; RR: Relatives Risiko a: Negativ-Binomialregressionmodell. b: Cox-Regressionsmodell. c: z-Score. d: Zeit in Sekunden. e: ANCOVA. f: z-Test.	

Ein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. zeigte sich im Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität im EQ-5D-VAS“:

IFN-beta 1a i.m führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung in der EQ-5D-VAS (MW-Differenz = -8,96; p = 0,034). Auffallend ist jedoch, dass die Veränderungen im Indexwert unter beiden Behandlungen ähnlich ausgeprägt sind, während die Veränderungen in der VAS entgegengesetzt gerichtet sind. Dies scheint durch die Ergebnisse eines Patienten aus dem IFN-Arm hervorgerufen zu werden, der inkonsistente Werte berichtet: Im Indexwert ergab sich eine Verschlechterung der Lebensqualität wogegen die Ergebnisse der VAS eine Verbesserung der Lebensqualität anzeigen. Schließt man diesen Patienten in einer Sensitivitätsanalyse aus der Auswertung aus, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr in den Veränderungen der VAS.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, das Geschlecht, die Krankheitschwere oder durch Zentrums- und Ländereffekte.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben**

Ausgewertet wurde die Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität:</b>	
• Todesfälle gesamt	keine
<b>Morbidität:</b>	
<b>Krankheitsschübe</b>	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,46 [0,23; 0,92]; 0,030 <sup>a</sup>
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,60 [0,30; 1,21]; 0,152 <sup>b</sup>
<b>Behinderungsprogression (EDSS)</b>	
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,75 [0,17; 3,35]; 0,707 <sup>b</sup>
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC)</b>	
• Gesamt (MSFC-z) <sup>c</sup>	MW-Differenz = 0,11 [-0,01; 0,22]; 0,073 <sup>e</sup>
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW) <sup>d</sup>	MW-Differenz = 0,30 [-1,35; 1,94]; 0,721 <sup>e</sup>
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) <sup>d</sup>	MW-Differenz = -1,13 [-2,34; 0,07]; 0,066 <sup>e</sup>
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 1,72 [-0,49; 3,92]; 0,126 <sup>e</sup>
<b>Fatigue</b>	
• U-FIS	MW-Differenz = -1,77 [-7,21; 3,67]; 0,520 <sup>e</sup>
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>	
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = -0,65 [-2,55; 1,26]; 0,501 <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,03 [0,92; 1,16]; 0,583 <sup>f</sup>
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 2,07 [0,54; 7,89]; 0,288 <sup>f</sup>
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,52 [0,10; 2,72]; 0,436 <sup>f</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg (N = 59) vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg (N = 61)
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relevante unerwünschte Ereignisse:</li> <li>    Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen</li> <li>    Infektionen</li> <li>    Hypertonie</li> <li>    Lebererkrankungen</li> <li>    Lymphopenie</li> <li>    Leukopenie</li> <li>    Makulaödem</li> <li>    Malignitäten</li> <li>    QT-Intervallverlängerung</li> <li>    Grippeähnliche Symptome</li> <li>    Reaktionen an der Einstichstelle</li> <li>    Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)</li> <li>    Reproduktionstoxizität</li> <li>    Bronchokonstriktion</li> <li>    Varicella-Zoster-Virus-Infektion</li> </ul>	<p>RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549<sup>f</sup></p> <p>RR = 1,03 [0,75; 1,43]; 0,840<sup>f</sup></p> <p>RR = 9,30 [0,51; 169,05]; 0,132<sup>f</sup></p> <p>RR = 1,55 [0,46; 5,22]; 0,478<sup>f</sup></p> <p>RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286<sup>f</sup></p> <p>RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286<sup>f</sup></p> <p>RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286<sup>f</sup></p> <p>RR = 2,07 [0,19; 22,20]; 0,549<sup>f</sup></p> <p>RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486<sup>f</sup></p> <p>RR = 0,03 [0,00; 0,51]; 0,015<sup>f</sup></p> <p>RR = 1,03 [0,07; 16,15]; 0,981<sup>f</sup></p> <p>n. e.</p> <p>RR = 0,21 [0,01; 4,22]; 0,305<sup>f</sup></p> <p>RR = 5,17 [0,25; 105,41]; 0,286<sup>f</sup></p> <p>RR = 3,10 [0,13; 74,61]; 0,486<sup>f</sup></p>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-Indexwert</li> <li>• EQ-5D-VAS</li> <li>• PRIMUS-QoL</li> </ul>	<p>MW-Differenz = -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,450<sup>e</sup></p> <p>MW-Differenz = 0,05 [-5,34; 5,45]; 0,984<sup>e</sup></p> <p>MW-Differenz = -0,61 [-1,97; 0,75]; 0,376<sup>e</sup></p>
<p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: nicht ermittelbar; RR: Relatives Risiko.</p> <p>a: Negativ-Binomialregressionmodell.</p> <p>b: Cox-Regressionsmodell.</p> <p>c: z-Score.</p> <p>d: Zeit in Sekunden.</p> <p>e: ANCOVA.</p> <p>f: z-Test.</p>	

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- **Krankheitsschübe:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,46; p = 0,030).
- **Unerwünschte Ereignisse:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger grippeähnliche Symptome auf als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,03; p = 0,015).

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, das Geschlecht, die Krankheitsschwere, die vorangegangene Diagnostik oder durch Regions- und Ländereffekte.

Zur Subpopulation B2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, liegen keine Daten vor. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv votiert wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren. Die Anzahl der Patienten mit anderen Vortherapien als IFN-beta oder Glatirameracetat war in der **TRANSFORMS**-Studie äußerst gering, eine Auswertung in der relevanten Subpopulation damit nicht möglich.

### **Zusammenfassung**

In der Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, zeigt sich Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie überlegen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der Schubrate und der Vermeidung grippeähnlicher Symptome.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.	nein
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.	ja (für Subpopulation B1; RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Subpopulation A: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben**

Für die Subpopulation A1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben, konnten keine Daten vorgelegt werden. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv beschieden wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat konnte nicht belegt werden.

Für die Subpopulation A2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT (andere als IFN-beta) angesprochen haben, konnte ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. nicht belegt werden.

### **Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben**

Für die Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der relevanten Subpopulation B1 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m.

Der Zusatznutzen wird aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert angesehen.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, das Geschlecht, die Krankheitsschwere, die vorangegangene Diagnostik oder durch Regions- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.
<b>Mortalität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Todesfälle gesamt</li> </ul>	=
<b>Morbidität</b>	
Krankheitsschübe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 12</li> <li>Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten</li> </ul>	+ =
Behinderungsprogression (EDSS)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12</li> </ul>	=
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt (MSFC-z)</li> <li>Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)</li> <li>Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)</li> <li>Kognitive Funktion (PASAT-3)</li> </ul>	= = = =
Fatigue	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Krankheitsbedingte Fatigue (U-FIS)</li> </ul>	=
Aktivitäten des täglichen Lebens	
<ul style="list-style-type: none"> <li>PRIMUS-Activities-Score</li> </ul>	=
Unerwünschte Ereignisse	
<ul style="list-style-type: none"> <li>UE</li> <li>SUE</li> <li>Abbruch wegen UE</li> <li>Relevante UE: grippeähnliche Symptome</li> </ul>	= = = +
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D-Indexwert</li> <li>EQ-5D-VAS</li> <li>PRIMUS-QoL</li> </ul>	= = =
+ Fingolimod signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ). = kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. ( $p > 0,05$ ). – Fingolimod signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).	

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daten für die Subpopulation B2 der RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, konnten nicht vorgelegt werden. Direkt-vergleichende Daten konnten nicht erhoben werden, da eine vergleichende Studie mit Glatirameracetat von der zuständigen Ethikkommission nicht positiv votiert wurde. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich, da auf Basis der verfügbaren Publikationen keine für die Subpopulation spezifischen Daten extrahierbar waren. Die Anzahl der Patienten mit anderen Vortherapien als IFN-beta oder Glatirameracetat war in der **TRANSFORMS**-Studie äußerst gering, eine Auswertung in der relevanten Subpopulation damit nicht möglich. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat konnte nicht belegt werden.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) ist gemäß Fachinformation als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS, 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.

Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS sind gemäß Beratungsgespräch vom 12. August 2015 nicht Gegenstand dieses Dokuments.

Basierend auf der Änderung des Anwendungsgebiets von Fingolimod im ersten Abschnitt (Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie) wurden zwei Subpopulationen betrachtet.

- **Subpopulation A: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.**
- **Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Ziel einer modernen MS-Therapie ist eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf Schubreduktion und Verlangsamung der Behinderungsprogression. Dafür sollte eine Therapie neben der antiinflammatorischen Wirkung auch neuroprotektive Effekte im ZNS aufweisen. Hierdurch kann auch die Unabhängigkeit der Patienten im Alltag länger erhalten sowie eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden.

Fingolimod ist eine zielgerichtete Therapie mit klar definiertem Wirkansatz. Neben der Wirkung auf das periphere Immunsystem werden auch direkte neuroprotektive Effekte auf das ZNS postuliert. Die bisherigen Daten deuten darauf hin, dass Fingolimod sowohl auf die entzündliche Autoimmunattacke als auch auf die fokale und diffuse Neurodegeneration der MS wirkt.

Dementsprechend führt die Anwendung von Fingolimod zu einer Verringerung der Läsionen in der Kernspintomographie und zu einer Reduktion der Schubrate. Damit verbunden wurde auch eine Reduktion der Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo nachgewiesen.

Die einmal tägliche orale Gabe kann auch zur Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die derzeit gängigen Therapien bei Patienten mit (hoch-) aktiven Verlaufsformen sind parenteral zu verabreichen. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen und Infusionen zu Reaktionen an den Applikationsstellen, wie z. B. zu Entzündungen, Schmerzen, Schwellungen und Nekrosen. Diese wirken sich signifikant auf das Wohlbefinden der Patienten aus. Die aus der Applikationsform resultierenden Nebenwirkungen reduzieren die Therapieadhärenz. Daten der EPOC-Studie zeigen eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Umstellung von parenteral verabreichten Therapien auf Fingolimod, gemessen anhand des international anerkannten Fragebogens SF-36. Typische Symptome wie Fatigue oder Depressionen wurden verringert. Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, zeigten sich auch zufriedener als Patienten, die weiterhin eine Injektionstherapie erhielten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.	<b>14.809</b> [Min: 13.775; Max: 15.844]
Davon		
A1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben.	<b>8.293</b> [Min: 7.714; Max: 8.872]
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben	<b>6.516</b> [Min: 6.061; Max: 6.972]
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben.	<b>7.989</b> [Min: 7.431; Max: 8.546]
Davon		
B1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben.	<b>4.474</b> [Min: 4.162; Max: 4.786]
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben.	<b>3.515</b> [Min: 3.269; Max: 3.760]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.		14.809
Davon				
A1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit IFN-beta.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben.	Nicht belegt	8.293
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit anderen DMT als IFN-beta.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben.	Nicht belegt	6.516
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben.		7.989
Davon				
B1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit IFN-beta.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben.	Beträchtlich	4.474
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit anderen DMT als IFN-beta.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben.	Nicht belegt	3.515
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 334.326.799,28  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 494.324,42  Summe: 334.821.123,70
Davon			
A1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 187.222.104,56  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 276.820,34  Summe: 187.498.924,90
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 147.104.694,72  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 217.504,08  Summe: 147.322.198,80

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 180.359.024,88  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 266.672,82  Summe: 180.625.697,70
Davon			
B1	RMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 101.004.666,08  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 149.342,12  Summe: 101.154.008,20
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 79.354.358,80  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 117.330,70  Summe: 79.471.689,50
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 6.061,48).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
A: 334.821.123,70
<u>B: 180.625.697,70</u>
Summe: 515.446.821,40

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.575,92  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 33,38  Summe: 22.609,30	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 101.004.666,08  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 149.342,12  Summe: 101.154.008,20
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 6.061,48).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
B1: 101.154.008,20

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>A: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben</b>					
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 131.359.953,60
				Zusatzkosten <sup>h</sup> : 17,00	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 110.772,00
				Summe: 20.176,60	Summe: 131.470.725,60
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 143.904.491,64
				Zusatzkosten <sup>h</sup> : 7,40	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 48.218,40
				Summe: 22.092,19	Summe: 143.952.710,04

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg / 0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 21.777,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 141.655.624,56  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 141.904.926,72
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 16.010,98	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 104.078.243,52  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 104.327.545,68
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 18.522,16	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 120.441.092,40  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 120.690.394,56
A	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer DMT angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 214.334.265,00  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 214.334.265,00

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>A1: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben</b>					
A1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit IFN-beta.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN-beta angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 144.510.086,15  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 144.510.086,15
<b>A2: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben</b>					
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer anderen DMT als IFN-beta.	IFN-beta 1a i.m. 30 µg / 0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 17,00  Summe: 20.176,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 131.359.953,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 110.772,00  Summe: 131.470.725,60
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 7,40  Summe: 22.092,19	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 143.904.491,64  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 48.218,40  Summe: 143.952.710,04
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg / 0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 21.777,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 141.655.624,56  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 141.904.926,72

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 16.010,98	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 104.078.243,52  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 104.327.545,68
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 18.522,16	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 120.441.092,40  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 249.302,16  Summe: 120.690.394,56
A2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer anderen DMT als IFN-beta.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit einer anderen DMT als IFN-beta angesprochen haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 69.824.178,85  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 69.824.178,85

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>B: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben</b>					
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	IFN-beta 1a i.m. 30 µg / 0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 133.779.105,60
				Zusatzkosten <sup>h</sup> : 17,00	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 112.812,00
				Summe: 20.176,60	Summe: 133.891.917,60
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 146.554.666,44
		Zusatzkosten <sup>h</sup> : 7,40	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 49.106,40		
		Summe: 22.092,19	Summe: 146.603.772,84		
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg / 0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 144.264.383,76
				Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 253.893,36
				Summe: 21.777,92	Summe: 144.518.277,12
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 105.994.969,92
				Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 253.893,36
				Summe: 16.010,98	Summe: 106.248.863,28

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 18.522,16	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 122.659.160,40  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 253.893,36  Summe: 122.913.053,76
B	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 61.250.808,25  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 61.250.808,25
<b>B1: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben</b>					
B1	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit IFN-beta.	IFN-beta 1a i.m. 30 µg / 0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT mit IFN-beta erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 17,00  Summe: 20.176,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 90.194.050,40  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 76.058,00  Summe: 90.270.108,40
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 7,40  Summe: 22.092,19	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 98.807.350,46  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 33.107,60  Summe: 98.840.458,06

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg / 0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 21.777,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 97.263.238,84  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 171.175,24  Summe: 97.434.414,08
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 16.010,98	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 71.461.949,28  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 171.175,24  Summe: 71.633.124,52
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 18.522,16	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 82.696.968,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 171.175,24  Summe: 82.868.143,84
<b>B2: RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben</b>					
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer anderen DMT als IFN-beta.	IFN-beta 1a i.m. 30 µg / 0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 17,00  Summe: 20.176,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 43.585.055,20  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 36.754,00  Summe: 43.621.809,20

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 7,40  Summe: 22.092,19	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 47.747.315,98  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 15.998,80  Summe: 47.763.314,78
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg / 0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 21.777,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 47.001.144,92  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 82.718,12  Summe: 47.083.863,04
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 16.010,98	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 34.533.020,64  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 82.718,12  Summe: 34.615.738,76
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 38,26  Summe: 18.522,16	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 39.962.191,80  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 82.718,12  Summe: 40.044.909,92

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B2	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einer anderen DMT als IFN-beta.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung, die noch keine ausreichende DMT (andere als IFN-beta) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 61.250.808,25  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 61.250.808,25

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Avonex<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.639,47).

c: Arzneimittelkosten für Rebif<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 1.698,83).

d: Arzneimittelkosten für Plegridy<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 6 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.003,10).

e: Arzneimittelkosten für Extavia<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 45 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.938,48).

f: Arzneimittelkosten für Betaferon<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 3x14 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.253,83).

g: Arzneimittelkosten für Copaxone<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 90 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.296,71).

h: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Bradyarrhythmie:

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung (einschließlich sich spontan zurückbildender kompletter AV-Blocks) assoziiert sein.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden, dazwischen müssen Puls und Blutdruck stündlich auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie kontrolliert werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-) EKG-Überwachung während dieser ersten sechs Stunden empfohlen.

### QT-Intervall:

In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTc-Intervall-Ausreißern.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborener QT-Verlängerung, vermieden werden.

### Infektionen:

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 bis 30 % vom Ausgangswert.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als sechs Monate) großes Blutbild vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des Blutbilds regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen.

### Makulaödem:

Bei 0,4 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten drei bis vier Behandlungsmonaten auftraten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus diesem Grund wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.

Leberfunktion:

Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das Dreifache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber.

Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen:

Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten während der Behandlung mit Fingolimod reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Auswirkungen auf den Blutdruck:

Fingolimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Auswirkungen auf die Atemwege:

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei einer Dosis von 0,5 mg berichtet. Bei Verdacht auf PRES sollte Gilenya abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva:

Mit Fingolimod kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden. Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden. Bei Umstellung von Natalizumab oder Teriflunomid ist besondere Vorsicht geboten. Der Beginn einer Behandlung nach Gabe von Alemtuzumab wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig die Risiken.

Verabreichung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

Die Kombination mit potenten CYP450-Induktoren sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit echtem Johanniskraut wird nicht empfohlen.

Basalzellkarzinom

Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird empfohlen.

Beendigung der Behandlung:

Es ist ein sechswöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen.