

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: 14.12.2018

# 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 .....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

## 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 – Gesamtpopulation .....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D).....	17
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation F) .....	19
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte .....	22
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	atrioventrikulär
BCC	Basal Cell Carcinoma [ <i>Basalzellkarzinom</i> ]
DMT	Disease-Modifying Therapy [ <i>Krankheitsmodifizierende Therapie</i> ]
EDSS	Expanded Disability Status Scale [ <i>Skala zur Einstufung des Schweregrads der Behinderung bei Multiple-Sklerose-Patienten</i> ]
EKG	Elektrokardiogramm
EPOC	Evaluate Patient OutComes [ <i>Name der Studie</i> ]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IFN-beta	Interferon-beta
i. m.	intramuskulär
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
NMQ	Novartis MedDRA Query
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PRES	Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RCT	Randomised Controlled Trial [ <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> ]
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</i> ]
S1P	Spingosin-1-Phosphat
s. c.	subkutan
SF-36	Short Form 36 [ <i>Name des Fragebogens</i> ]

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal [ <i>Obergrenze des Normalwerts</i> ]
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**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 and Franchise Management
<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>	Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

## 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®</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, die 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Gilenya<sup>®</sup> ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen [...] Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p>Zulassungserweiterung: 22.11.2018</p>	<p>D<sup>b,c</sup> und E<sup>b,d</sup></p> <p>F</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe „A“ bis „Z“.

b: Das Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten folgt dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher wird davon ausgegangen, dass die Definitionen der Subpopulationen und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend vom Beratungsgespräch für die pädiatrische Anwendung nun in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden können.

c: Kodierung „D“ bezieht sich auf Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

d: Kodierung „E“ bezieht sich auf Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist.

*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)*

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<sup>®</sup> ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten [...] angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<p>Erstzulassung: 17.03.2011</p> <p>Zulassungs- erweiterung: 23.05.2014</p> <p>Zulassungs- erweiterung: 28.10.2015</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	
D <sup>b</sup>	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.	Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-beta) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie.
E <sup>b</sup>	Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung (hier relevant: Natalizumab).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Eskalationstherapie die Therapieform ist.	
F <sup>b</sup>	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.	Glatirameracetat oder Interferon-beta 1a oder 1b.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Das Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten folgt dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher wird davon ausgegangen, dass die Definitionen der Subpopulationen und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend vom Beratungsgespräch für die pädiatrische Anwendung nun in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden können.		

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

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ wurde diese auf Basis des anvisierten Anwendungsgebiets bestimmt. Das nun zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem im Beratungsgespräch diskutierten Wortlaut. Die Zulassung zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten folgt nun dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Die Novartis Pharma GmbH geht daher davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anlehnung an die Nutzenbewertung der Anwendung von Fingolimod bei erwachsenen Patienten definiert werden kann:

a) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt (Kodierung im Dossier D).

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder Interferon-beta 1a oder 1b.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eskalationsbedürftige Patienten der Subpopulation E ist demnach definiert als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung. Unter den verfügbaren Eskalationstherapien (keine zur Anwendung bei Kindern zugelassen) besteht für das Kindes- und Jugendalter laut S1-Leitlinie die meiste Erfahrung mit Natalizumab. Internationale MS-Expertengruppen nennen ebenfalls vorrangig Natalizumab als Eskalationstherapie bei pädiatrischer MS. Die Anwendung von Alemtuzumab wird weder von der S1-Leitlinie noch durch MS-Expertengruppen empfohlen. Ocrelizumab und Cladribin sind erst seit Kurzem zur Behandlung der MS zugelassen und spielen bei der Behandlung der pädiatrischen MS derzeit keine Rolle. Als Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet kommt in der Subpopulation E daher nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH letztlich nur Natalizumab in Frage.

## 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)*

### **Auswertung der Gesamtpopulation der Studie PARADIGMS**

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 1-8):

- **Bestätigte Krankheitsschübe:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,171;  $p < 0,001$ ). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 84 % reduziert (HR = 0,16;  $p < 0,001$ ). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 85,74 % vs. 38,83 %).
- **Verbesserung der Behinderung gemäß EDSS:**  
Unter Fingolimod hatten die Patienten eine 3,48-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung (HR = 3,48;  $p = 0,002$ ).
- **Unerwünschte Ereignisse:**  
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,11;  $p < 0,001$ ). Infektionen der oberen Atemwege sowie Lymphopenien und Leukopenien traten unter Fingolimod signifikant häufiger auf (HR = 1,90;  $p = 0,012$  bzw. HR = 9,25;  $p < 0,001$ ). Außerdem war die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse insgesamt unter Fingolimod signifikant niedriger (HR = 0,62;  $p = 0,001$ ).
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**  
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast doppelt so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 1,94;  $p = 0,002$ ).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Gesamtpopulation

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität:</b>		
• Todesfälle gesamt	Keine	
<b>Morbidität:</b>		
<b>Bestätigte Krankheitsschübe</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	<b>Rate Ratio 0,171</b> <b>[0,101; 0,291]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>HR 0,16</b> <b>[0,09; 0,29]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Progression der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Progression der Behinderung	HR 0,59 [0,25; 1,39]	0,229
<b>Verbesserung der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung	<b>HR 3,48</b> <b>[1,56; 7,75]</b>	<b>0,002</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Zeit bis zum Ereignis:		
• Unerwünschte Ereignisse	<b>HR 0,62</b> <b>[0,47; 0,83]</b>	<b>0,001</b>
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR 1,85 [0,86; 3,99]	0,115
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 1,90 [0,35; 10,37]	0,459
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 0,93 [0,27; 3,23]	0,912
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup> :		
Infektionen der oberen Atemwege (HLT)	<b>HR 1,90</b> <b>[1,15; 3,14]</b>	<b>0,012</b>
Lymphopenie und Leukopenie (NMQ)	<b>HR 9,25</b> <b>[2,79; 30,65]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Grippeartige Symptome	<b>HR 0,11</b> <b>[0,04; 0,27]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)	<b>MW-Differenz 5,61</b> <b>[2,19; 9,04]</b>	<b>0,001</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> <li>PedsQL Total Score (Responder)</li> </ul>	<b>RR 1,94</b> <b>[1,28; 2,93]</b>	<b>0,002</b>
EDSS: Expanded disability status scale; HLT: High-level term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

### Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region oder Krankheitsschwere. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ( $p < 0,05$ ) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

### Auswertung der Subpopulation D

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 1-9):

- Bestätigte Krankheitsschübe:**  
 Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger bestätigte Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,168;  $p < 0,001$ ). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 85 % reduziert (HR = 0,15;  $p < 0,001$ ). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 78,13 % vs. 28,98 %).
- Unerwünschte Ereignisse:**  
 Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i. m. (HR = 0,19;  $p = 0,033$ ).
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**  
 Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod fast fünfmal so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 4,80; p = 0,002).

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation D)

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität:</b>		
• Todesfälle gesamt	Keine	
<b>Morbidität:</b>		
<b>Bestätigte Krankheitsschübe</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	<b>Rate Ratio 0,168</b> <b>[0,076; 0,372]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>HR 0,15</b> <b>[0,06; 0,40]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Progression der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Progression der Behinderung	HR 0,26 [0,05; 1,36]	0,112
<b>Verbesserung der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung	HR 2,02 [0,70; 5,85]	0,193
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Zeit bis zum Ereignis:		
• Unerwünschte Ereignisse	HR 0,81 [0,50; 1,33]	0,407
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR 2,29 [0,57; 9,15]	0,243
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 0,54 [0,05; 5,91]	0,610
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 0,36 [0,04; 3,45]	0,375
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <sup>a</sup> : Grippeartige Symptome	HR 0,19 [0,04; 0,87]	0,033
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)	<b>MW-Differenz 12,95</b> <b>[6,55; 19,35]</b>	<b>&lt; 0,001</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> <li>PedsQL Total Score (Responder)</li> </ul>	<b>RR 4,80</b> [1,81; 12,73]	<b>0,002</b>
EDSS: Expanded disability status scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NMQ: Novartis MedDRA Query; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region, Krankheitsschwere oder Vortherapiestatus. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ( $p < 0,05$ ) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

### Auswertung der Subpopulation E

Zur Subpopulation E liegen keine direktvergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Natalizumab vor.

### Auswertung der Subpopulation F

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. zeigten sich in den folgenden Endpunkten (Tabelle 1-9):

- Bestätigte Krankheitsschübe:**  
 Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i. m. (Rate Ratio = 0,199;  $p < 0,001$ ). Außerdem war das Schubrisiko unter Fingolimod um 80 % reduziert (HR = 0,20;  $p = 0,003$ ). Der Anteil der Patienten, die über die gesamte Studiendauer schubfrei blieben, war unter Fingolimod mehr als doppelt so hoch wie unter IFN-beta 1a i. m. (KM-Schätzer: 75,00 % vs. 36,36 %).
- Verbesserung der Behinderung gemäß EDSS:**  
 Unter Fingolimod hatten die Patienten eine zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung ( $H = 10,35$ ;  $p = 0,025$ ).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:  
Im Vergleich zu IFN-beta 1a i. m. erfuhren unter Fingolimod etwa doppelt so viele und damit statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL-Fragebogens (RR = 2,22; p = 0,032).

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT (Subpopulation F)

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität:</b>		
• Todesfälle gesamt	Keine	
<b>Morbidität:</b>		
<b>Bestätigte Krankheitsschübe</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	<b>Rate Ratio 0,199</b> <b>[0,078; 0,506]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
• Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>HR 0,20</b> <b>[0,07; 0,58]</b>	<b>0,003</b>
<b>Progression der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Progression der Behinderung	HR 0,89 [0,19; 4,19]	0,887
<b>Verbesserung der Behinderung (EDSS)</b>		
• Zeit bis zur Verbesserung der Behinderung	HR 10,35 [1,34; 80,16]	0,025
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Zeit bis zum Ereignis:		
• Unerwünschte Ereignisse	HR 1,03 [0,58; 1,83]	0,918
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	HR nicht bestimmbar; Anzahl der Ereignisse (Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.): 5 vs. 0	k. A.
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR 1,00 [k. A.; 1,00]	k. A.
• Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	HR nicht bestimmbar Anzahl der Ereignisse (Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.): 1 vs. 0	k. A.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Studienende	Fingolimod 0,5 mg / 0,25 mg vs. Interferon-beta 1a i. m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse<sup>a</sup>:</li> </ul>	Keine statistisch signifikanten Unterschiede	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PedsQL Total Score (Veränderung seit Studienbeginn)</li> </ul>	<b>MW-Differenz 11,91</b> <b>[3,67; 20,15]</b>	<b>0,006</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PedsQL Total Score (Responder)</li> </ul>	<b>RR 2,22</b> <b>[1,07; 4,60]</b>	<b>0,032</b>
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. a: Für die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden nur diejenigen Ereignisse mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt.		

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Gewicht, Ethnie, Region, Krankheitsschwere oder Vortherapiestatus. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise sehr geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Belege ( $p < 0,05$ ) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Ja
E	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Nein
F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	Ja
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)*

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zum Vergleich von Fingolimod mit IFN-beta 1a i. m. (IFN-beta 1a i. m.) aus der Studie **PARADIGMS** dargestellt, aus denen sich jeweils ein Zusatznutzen in den Subpopulationen D und F sowie in der Gesamtpopulation ableiten lässt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. zweckmäßige Vergleichstherapie			
	Gesamt- population Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	Subpopula- tion D Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.	Subpopula- tion E Fingolimod vs. Natalizumab	Subpopula- tion F Fingolimod vs. IFN-beta 1a i. m.
<b>Mortalität</b>				
• Todesfälle, gesamt	=	=	Keine Daten	=
<b>Morbidität</b>				
• Krankheitsschübe	+	+	Keine Daten	+
• Progression der Behinderung	=	=	Keine Daten	=
• Verbesserung der Behinderung	+	=	Keine Daten	+
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Studienabbruch wegen UE)	+	=	Keine Daten	=
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	+	+	Keine Daten	=
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
• PedsQL	+	+	Keine Daten	+
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.				
+ Fingolimod signifikant besser ( $p < 0,05$ ).				
(+) Fingolimod tendenziell besser ( $0,05 < p < 0,1$ ).				
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ( $p > 0,1$ ).				
(-) Fingolimod tendenziell schlechter ( $0,05 < p < 0,1$ ).				
- Fingolimod signifikant schlechter ( $p < 0,05$ ).				

Hinsichtlich der Mortalität war kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i. m. nachweisbar.

Fingolimod zeigte in der Gesamtpopulation sowie in den Subpopulationen D und F jeweils eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und eine statistisch signifikante Reduktion des Schuberisikos. Der Zusatznutzen im Endpunkt *Bestätigte Krankheitsschübe* wird als erheblich eingestuft.

In der Gesamtpopulation sowie in der Subpopulation F hatten die Patienten unter Fingolimod außerdem jeweils eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Behinderung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den sicherheitsrelevanten Endpunkten (*Unerwünschte Ereignisse*) zeigte sich eine geringere Häufigkeit und damit ein Vorteil von Fingolimod im Auftreten grippeartiger Symptome in der Gesamtpopulation sowie der Subpopulation D. Leukopenien und Lymphopenien waren in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation D unter Fingolimod häufiger. Infektionen der oberen Atemwege traten unter Fingolimod aber lediglich in der Auswertung der Gesamtpopulation öfter auf, nicht jedoch in den Auswertungen der Subpopulationen D und F. Andere Infektionen traten nicht häufiger auf. Unerwünschte Ereignisse waren in der Gesamtpopulation unter Fingolimod seltener, in den Auswertungen der Subpopulationen D und F zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. SUE und Studien- bzw. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE waren zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich häufig. Insgesamt wird im Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation D von einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ausgegangen.

Weiterhin zeigte sich in der Gesamtpopulation und in den Subpopulationen D und F jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität in beiden Auswertungen, gemessen anhand des validierten PedsQL-Fragenbogens unter Anwendung einer validierten Relevanzschwelle.

Die Aussagekraft der RCT, die der Bewertung zugrunde liegt, ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Ebenso lassen sich die Ergebnisse der RCT uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen eindeutigen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere u. a. eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Aus der untersuchten Studie **PARADIGMS** ergibt sich ein Hinweis für einen **erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i. m. für folgende Populationen:

- Gesamtpopulation
- **Subpopulation D:** Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Subpopulation F:** Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit rasch fortschreitender RRMS, 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.

Dieser Zusatznutzen ist aufgrund der Studie der Evidenzstufe Ib, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert anzusehen.

Eine vergleichende Studie mit Natalizumab liegt nicht vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren mit RRMS in der **Subpopulation E** ist nicht belegt.

## 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®) ist gemäß Fachinformation als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren 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 Läsion(en) im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT.

Das Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten folgt dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Die Novartis Pharma GmbH geht daher davon aus, dass die Definitionen der Subpopulationen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend vom Beratungsgespräch für die pädiatrische Anwendung nun in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten erfolgen können. Folgende Subpopulationen wurden im vorliegenden Dossier daher betrachtet.

- **Subpopulation D:** Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Subpopulation E:** Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist.
- **Subpopulation F:** Pädiatrische Patienten ab zehn Jahren mit rasch fortschreitender RRMS, 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.

*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 bleiben 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 nachgewiesen.

Die einmal tägliche orale Gabe kann auch zur Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die derzeit bei pädiatrischen Patienten gängigen Therapien 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-13 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)*

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	<b>161</b> [Min: 71; Max: 250]
E	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	<b>146</b> [Min: 65; Max: 227]
F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	<b>211</b> [Min: 66; Max: 356]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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			
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Erheblich	161
E	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Nicht belegt	146
F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	Erheblich	211
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 1-15 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 1-15: 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		
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 3.564.942,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 5.538,40  Summe: 3.570.480,90
E	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 3.232.805,00  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 5.022,40  Summe: 3.237.827,40
F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 4.672.067,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 7.258,40  Summe: 4.679.325,90

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Arzneimittelkosten für Gilenya® 0,5 mg berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.945,11); Fingolimod 0,25 mg wird nur bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg angewendet. Da von einem geringen Anteil an der gesamten Zielpopulation ausgegangen wird, bleibt die niedrigere Dosierung bei der Berechnung der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahrestherapiekosten unberücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten zu Fingolimod sind daher geringfügig überschätzt.

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.

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
D:	3.570.480,90
E:	3.237.827,40
F:	4.679.325,90
Summe:	11.487.634,20

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Bezeichnung der Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>			
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	Pädiatrische RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Subpopulation D)	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 3.564.942,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 5.538,40  Summe: 3.570.480,90

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	Pädiatrische RRMS-Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung (Subpopulation F)	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 4.672.067,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 7.258,40  Summe: 4.679.325,90
---	---	---	---	--

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Gilenya® 0,5 mg berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.945,11); Fingolimod 0,25 mg wird nur bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg angewendet. Da von einem geringen Anteil an der gesamten Zielpopulation ausgegangen wird, bleibt die niedrigere Dosierung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten unberücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten zu Fingolimod sind daher geringfügig überschätzt.

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.

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>	
D:	3.570.480,90
F:	4.679.325,90
Summe:	8.249.806,80

Geben Sie in Tabelle 1-19 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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: 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				
D	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Umstellung oder Fortführung der Basistherapie; Subpopulation D).	IFN-beta 1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Subpopulation D)	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 19.988,18	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 3.218.096,98
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 17,00	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 2.737,00
				Summe: 20.005,18	Summe: 3.220.833,98
		IFN-beta 1a s. c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 21.967,39	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 3.536.749,79
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 7,40	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 1.191,40
	Summe: 21.974,79	Summe: 3.537.941,19			
	IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 16.029,11	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 2.580.686,71		
		Zusatzkosten <sup>i</sup> : 39,05	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 6.287,05		
	Summe: 16.068,16	Summe: 2.586.973,76			
	IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 18.483,90	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 2.975.907,90		
		Zusatzkosten <sup>i</sup> : 39,05	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 6.287,05		
	Summe: 18.522,95	Summe: 2.982.194,95			
	Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 15.968,47	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 2.570.923,67		
		Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0		

## 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				
				Summe: 15.968,47	Summe: 2.570.923,67
		Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 13.120,78  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0  Summe: 13.120,78	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 2.112.445,58  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0  Summe: 2.112.445,58
E	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Natalizumab 300 mg (Tysabri <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung (Subpopulation E)	Arzneimittelkosten <sup>h</sup> : 29.863,52  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 929,64  Summe: 30.793,16	Arzneimittelkosten <sup>h</sup> : 4.360.073,92  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 135.727,44  Summe: 4.495.801,36
F	Pädiatrische Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (Subpopulation F).	IFN-beta 1a i. m. 30 µg / 0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS-Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung (Subpopulation F)	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 19.988,18  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 17,00  Summe: 20.005,18	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 4.217.505,98  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 3.587,00  Summe: 4.221.092,98
		IFN-beta 1a s. c. 44 µg / 0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 21.967,39  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 7,40  Summe: 21.974,79	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 4.635.119,29  Zusatzkosten <sup>i</sup> : 1.561,40  Summe: 4.636.680,69
		IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 16.029,11	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 3.382.142,21

## 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				
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 39,05	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 8.239,55
				Summe: 16.068,16	Summe: 3.390.381,76
		IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 18.483,90	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 3.900.102,90
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 39,05	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 8.239,55
				Summe: 18.522,95	Summe: 3.908.342,45
		Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 15.968,47	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 3.369.347,17
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0	Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0
				Summe: 15.968,47	Summe: 3.369.347,17
		Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 13.120,78	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 2.768.484,58
				Zusatzkosten <sup>i</sup> : 0	Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0
				Summe: 13.120,78	Summe: 2.768.484,58

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Avonex<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit vier Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 1.533,34).

c: Arzneimittelkosten für Rebif<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit 36 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.055,51).

d: Arzneimittelkosten für Extavia<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 42 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.688,89).

e: Arzneimittelkosten für Betaferon<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 3×14 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.253,83).

f: Arzneimittelkosten für Copaxone<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit 90 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.937,43).

## 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				
<p>g: Arzneimittelkosten für Clift<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit 90 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.235,26).</p> <p>h: Arzneimittelkosten für Tysabri<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit einem Stück Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 2.290,90).</p> <p>i: 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>					

## 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.

### Immunsuppressive Wirkung

Fingolimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, und erhöht das Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und anderer Malignitäten, insbesondere der Haut. Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen.

### 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 0,5 % 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.

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 erwachsenen 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 Enzephalopathie-Syndroms (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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Beginn einer Behandlung nach Gabe von Alemtuzumab wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig die Risiken.

Kutane Neoplasien

Bei Patienten, die Gilenya® einnehmen, wurden Basalzellkarzinome (BCC) und andere kutane Neoplasien berichtet, einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom. Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird bei Behandlungsbeginn und danach alle sechs bis zwölf Monate empfohlen.

Rückkehr der Krankheitsaktivität (Rebound):

Nach Beendigung von Fingolimod wurde bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden.

Beendigung der Behandlung:

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

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.