

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.09.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
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: Effektmaße zum Nutzen und Zusatznutzen von Fingolimod	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Zusatznutzen in den relevanten Patientengruppen.....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Jährliche Schubrate (Fingolimod vs. Placebo, FREEDOMS)	14
Abbildung 2: Jährliche Schubrate (Fingolimod vs. IFN- β -1a i. m., TRANSFORMS)	15
Abbildung 4-3: Hospitalisierungspflichtige Schübe (FREEDOMS, TRANSFORMS).....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
IFN- β	Interferon β
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
T2	Relaxationszeiten T2
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
s. c.	Subkutan
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
ARR	Jährliche Schubrate (Annualized relapse rate)
Def	Definition
GA	Glatirameracetat
RR	Risk Ratio
s	Siehe
ITT	Intention-to-treat

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


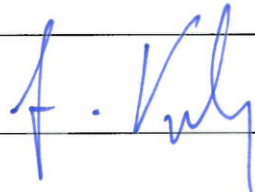
Name:	Timo Wasmuth	Dr. Andreas Kress
Position:	Head Health Economics and Outcomes Research	Head Market Access
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland	
Telefon:	+49 911 273 12498	
Fax:	+49 911 273 15498	
E-Mail:	timo.wasmuth@novartis.com	
Unterschrift:		

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB 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 Markennamen 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

Wirkstoff:	Fingolimod
Markenname:	Gilenya®
ATC-Code:	L04AA27

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 das erste Medikament zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) aus der neuen, Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulatoren. Es kann aufgrund seiner Resorption und Pharmakokinetik als orale Einmaldosis verabreicht werden.

Es führt zu einer reversiblen Umverteilung der im Blut zirkulierenden Lymphozyten in die Lymphknoten, so dass weniger autoreaktive Immunzellen ins zentrale Nervensystem (ZNS) gelangen. Hierdurch sinkt dort die Zahl der Entzündungsprozesse. Funktionen des Immungedächtnisses, vermittelt durch gewebständige Lymphozyten, bleiben unbeeinflusst. Nach Absetzen von Fingolimod steigt die Zahl der Lymphozyten innerhalb weniger Wochen im peripheren Blut wieder an.

Fingolimod ist liquorgängig. Tierexperimentelle Daten lassen Rückschlüsse auf direkte Wirkungen auf Zellen im ZNS zu. Es gibt Hinweise auf eine Reduktion von Astrogliose und Demyelinisierung und auf die Förderung neuroregenerativer Prozesse.

Bisherige MS-Therapeutika haben keinen nachgewiesenen direkten Effekt auf entzündliche und neurodegenerative Prozesse im ZNS. Interferon β (IFN- β) und Glatirameracetat gehören zur Klasse der Immunstimulanzien und erzielen indirekte Effekte im ZNS durch die Modulation der Eigenschaften von systemischen Immunzellen beziehungsweise verändern die Migration von Immunmodulatoren in das ZNS.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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^a
<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. <p>Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT. 	17.03.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

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 ^a	Kurzbezeichnung ^b	
A	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Copaxone [®] Glatirameracetat zur subkutanen (s.c.) Injektion
	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Avonex [®] , IFN-β-1a zur intramuskulären (i. m.) Injektion
	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b)	Avonex [®] , IFN-β-1a zur intramuskulären (i. m.) Injektion
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: s. folgender Absatz zur Erläuterung der Anwendungsgebiete		

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

Gemäß Beratungsgespräch (01.07.2011) für A:

- Im Anw.ggebiet zu a:
 - 1) Für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben: Glatirameracetat.
 - 2) Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta Interferonen erhalten haben: Beta-Interferon 1a oder 1b.
- Im Anw.ggebiet zu b: Beta-Interferon 1a oder 1b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gruppen a/b ergeben sich aus Tabelle 1-5. Unter a1 sind therapietreue IFN Non-Responder (Non-Responder im Anw.gebiet a1, compliant) zu verstehen, unter a2 nicht-therapietreue IFN Non-Responder (Non-Responder im Anw.gebiet a2, non-compliant). Unter b sind Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zu verstehen (Patienten mit rasch fortschr. schwerer RRMS im Anw.gebiet b).

In Deutschland sind 4 IFN- β -Präparate für RRMS zugelassen und verfügbar: IFN- β -1a i. m. (Avonex[®]), IFN- β -1a s. c. (Rebif[®]) und IFN- β -1b s. c. (Extavia[®], Betaferon[®]). Alle erfüllen die Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie. IFN- β -1a i. m. setzt sich in der praktischen Anwendung ab (Anzahl der verordneten Tagesdosen für IFN- β -1a i. m. im Vergleich zum Vorjahr gestiegen, für IFN- β -1b s. c. rückläufig). Unter den Basistherapien erfüllt IFN- β -1a i. m. die besten Voraussetzungen für einen praxisrelevanten Vergleich. Es liegen zudem direkt-vergleichende Daten aus einem RCT vor. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher IFN- β -1a i. m. für die Patientengruppen a2 und b gewählt.

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)

Anw.ggebiet A:

Fingolimod reduziert die jährl. Schubrate im Vergleich zu Placebo bis zu 71 %, zu IFN- β -1a i. m. bis zu 61 % und zu GA um 30 %.

Fingolimod reduziert die hospitalisierungspflichtigen Schübe gegenüber Placebo und IFN- β -1a i. m..

Fingolimod senkt das Risiko der Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo bis zu 36 % und zu IFN- β -1a i. m. bis zu 42 %.

Die Anzahl an Patienten mit UE, SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE ist für Fingolimod mit Placebo bzw. IFN- β -1a i. m. vergleichbar. Das Risiko von grippeartigen Symptomen ist gegenüber IFN- β -1a i. m. deutlich reduziert. Das Risiko für Behandlungsabbrüche aufgrund von UE ist gegenüber GA tendenziell erniedrigt (s. Tabelle 1-8).

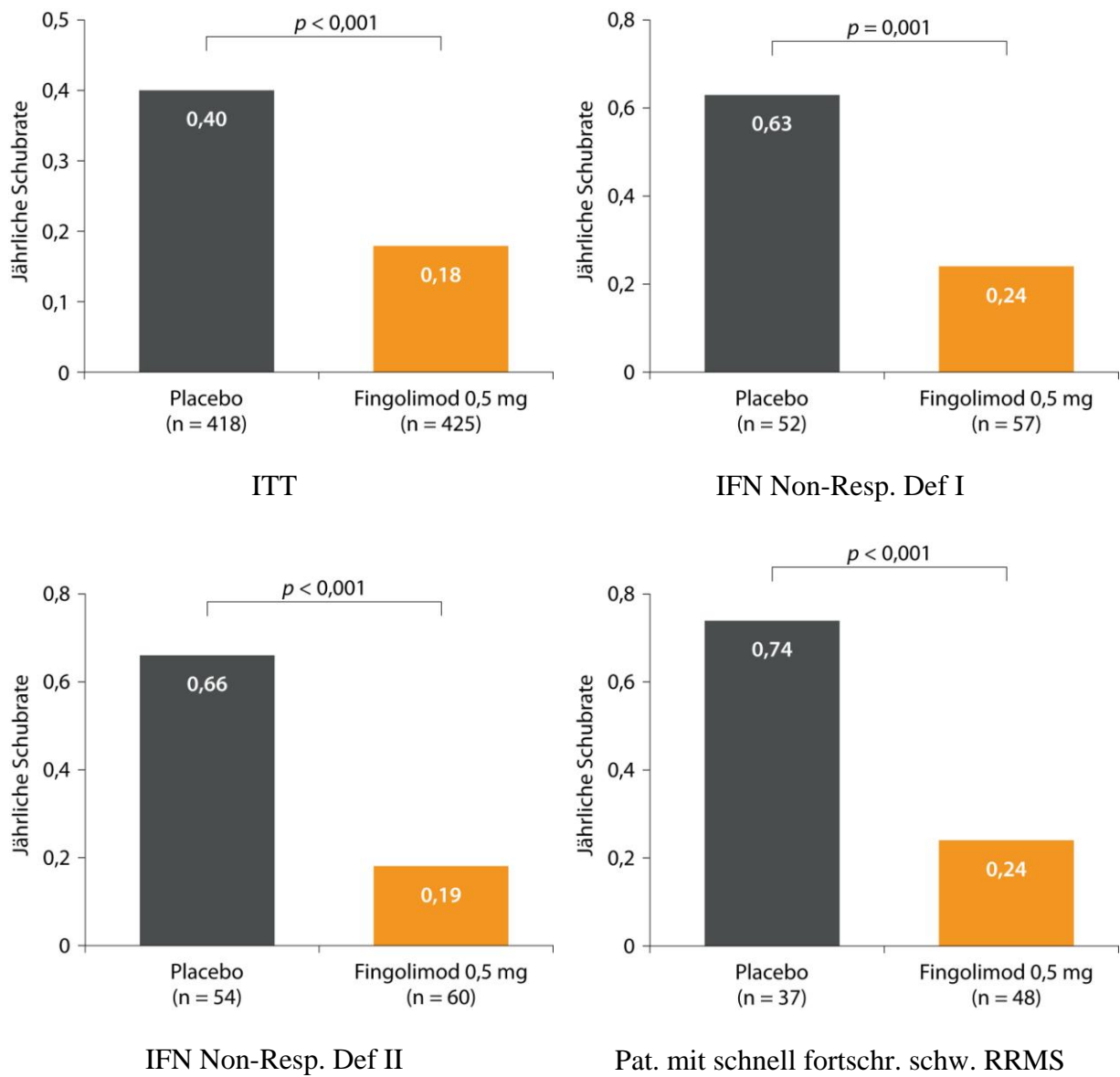


Abbildung 1: Jährliche Schubrate (Fingolimod vs. Placebo, FREEDOMS)

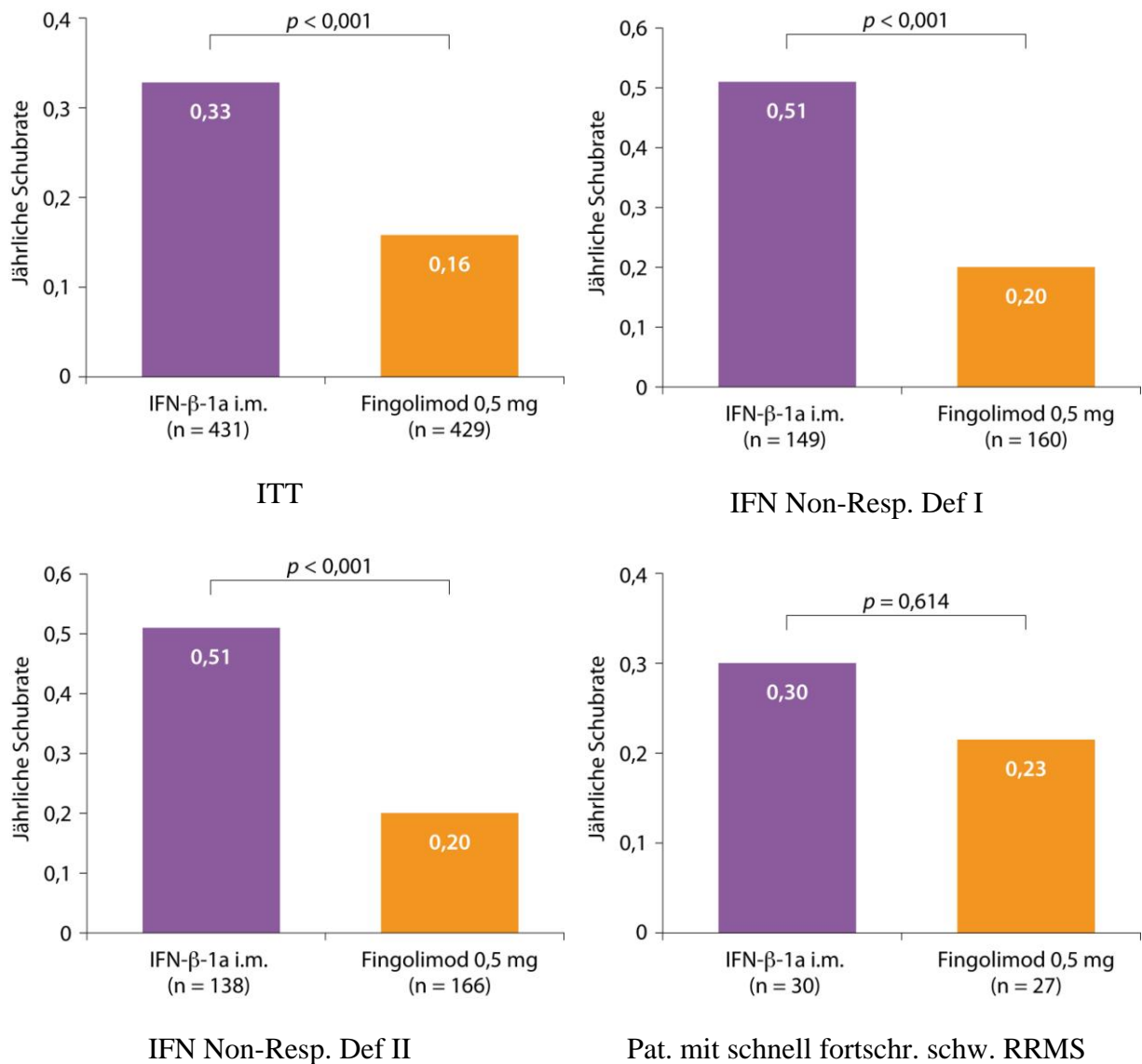


Abbildung 2: Jährliche Schubrate (Fingolimod vs. IFN-β-1a i. m., TRANSFORMS)

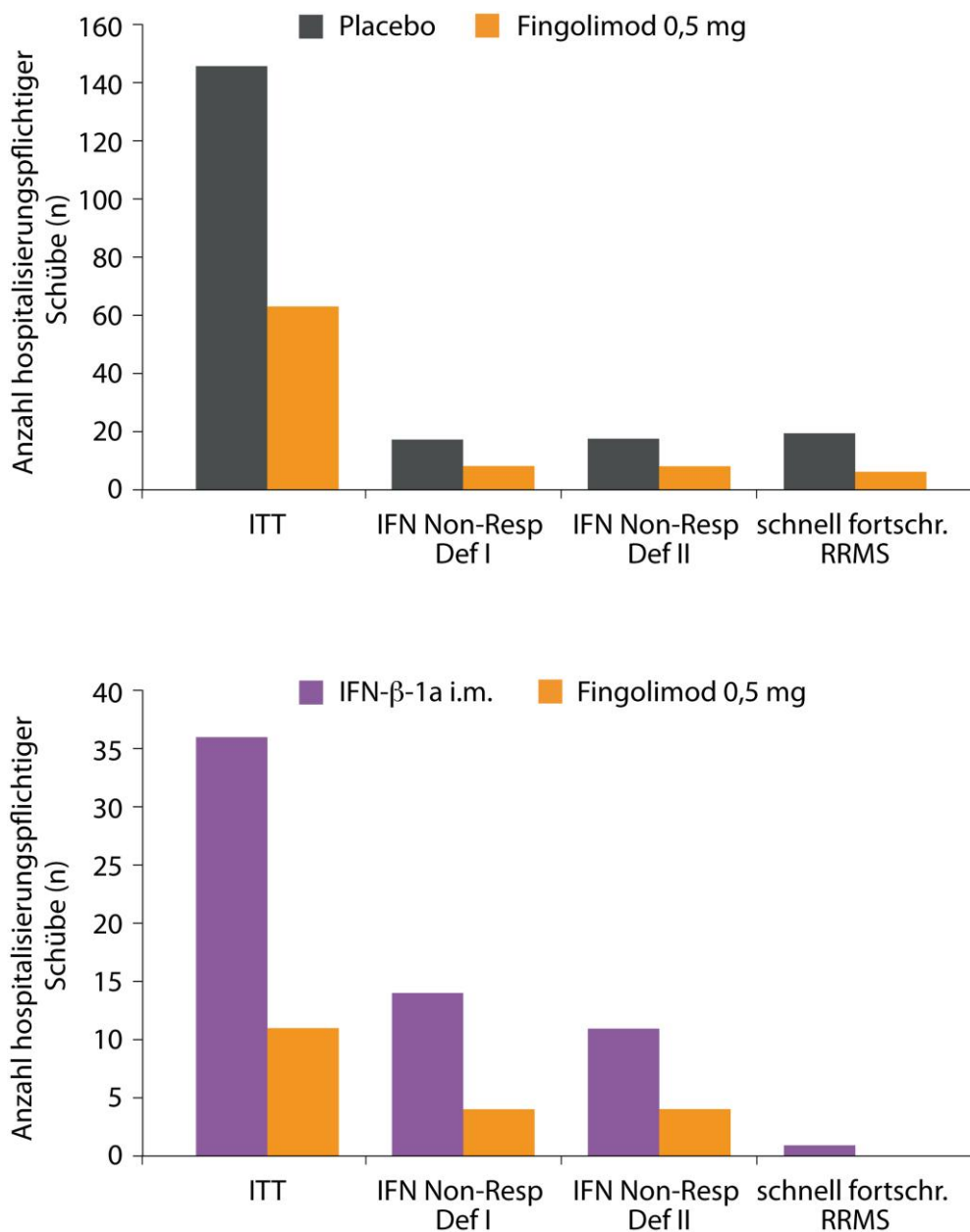


Abbildung 4-3: Hospitalisierungspflichtige Schübe (FREEDOMS, TRANSFORMS)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Effektmaße zum Nutzen und Zusatznutzen von Fingolimod

	ITT	IFN-Non-Resp. Def I	IFN-Non-Resp. Def II	Pat. mit schnell fortschr. schw. RRMS
Jährliche Schubrate	ARR ratio (95 %-KI)			
vs. Placebo	0,462 (0,373; 0,571), p<0,001	0,379 (0,212; 0,677) p=0,001	0,287 (0,158; 0,524) p<0,001	0,329 (0,175; 0,620) p<0,001
vs. IFN-β-1a i. m.	0,484 (0,367; 0,639) p<0,001	0,391 (0,246; 0,623) p<0,001	0,389 (0,244; 0,619) p<0,001	0,746 (0,238; 2,333) p=0,614
GA vs. Fingolimod	1,411 (1,125; 1,768) ^a			
Hosp.pfl. Schübe	n (%)			
vs. Placebo	63 (36,6) vs. 146 (40,7) p=0,394	8 (32,0) vs. 17 (31,5) p=1,000	8 (38,1) vs. 17 (30,4) p=0,589	6 (27,3) vs. 19 (41,3) p=0,296
vs. IFN-β-1a i. m.	11 (12,4) vs. 36 (20,1) p=0,128	4 (12,5) vs. 14 (19,4) p=0,575	4 (12,1) vs. 11 (16,4) p=0,768	0 (0,0) vs. 1 (11,1) p=1,000
GA vs. Fingolimod	n.b.			
Risiko der Be- hinderungsprogression	HR (95 %-KI)			
vs. Placebo	0,70 (0,52; 0,96); p=0,024	0,68 (0,29; 1,62), p=0,386	0,64 (0,27; 1,51); p=0,306	0,73 (0,25; 2,07); p=0,548
vs. IFN-β-1a i. m.	0,71 (0,42; 1,21), p=0,209	0,60 (0,26; 1,41); p=0,244	0,58 (0,23; 1,44); p=0,242	n.b.
GA vs. Fingolimod	1,175 (0,666; 2,072) ^a			
Sicherheit	RR (95 %-KI)			
vs. Placebo:				
UE	1,02 (0,98; 1,06)	1,02 (0,94; 1,11)	1,04 (0,96; 1,14)	1,04 (0,93; 1,17)
SUE	0,78 (0,53; 1,14)	0,64 (0,26; 1,55)	0,72 (0,31; 1,69)	1,28 (0,33; 5,03)
Behandlungsabbr. wg. UE	1,02 (0,63; 1,63)	1,09 (0,36; 3,37)	1,35 (0,40; 4,53)	2,31 (0,25; 21,34)
vs. IFN-β-1a i. m.:				
UE	0,94 (0,89; 0,98)	0,97 (0,89; 1,05)	0,99 (0,91; 1,07)	1,02 (0,82; 1,28)
SUE	1,26 (0,75; 2,11)	1,51 (0,65; 3,55)	1,66 (0,69; 4,00)	n.b.
Behandlungsabbr. wg. UE	1,51 (0,81; 2,80)	1,30 (0,42; 4,02)	1,45 (0,43; 4,87)	n.b.
grippeartigen Symptomen	0,09 (0,06; 0,16)	0,14 (0,06; 0,31)	0,13 (0,06; 0,29)	0,12 (0,02; 0,91)
GA vs. Fingolimod				
Behandlungsabbr. wg. UE	1,723 (0,494; 6,009) ^a			
a: Ergebnisse für GA können aufgrund der nur indirekt erhobenen Daten nur als Näherung betrachtet werden.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Non-responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Ja
	Non-responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Ja
	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b)	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anw.gebiet A:

Tabelle 1-10: Zusatznutzen in den relevanten Patientengruppen

	Gesamtpopulation gegen IFN-β- 1a i. m.	Anw.gebiet a2 gegen IFN-β- 1a i. m. (dargestellt über IFN Non- Responder Def I und Def II)	Anw.gebiet b gegen IFN-β- 1a i. m. (Schnell fortschreitende schwere RRMS)	Anw.gebiet a1 gegen Glatirameracetat (über indirekten Vergleich)^b
Fingolimod				
Reduziert die jährliche Schubrate	✓✓	✓✓	✓	✓✓
Reduziert das Schubrisiko bzw erhöht den Anteil schubfreier Patienten	✓✓	✓✓	✓	=
Reduziert die Anzahl der schweren Schübe	✓ ^a	✓ ^a	✓ ^a	n.b
reduziert die Anzahl der hospitalisierungspflichtigen Schübe	✓	✓	✓	n.b
Reduziert die Anzahl steroidpflichtiger Schübe	✓	✓	✓	n.b
Reduziert das Risiko der Behinderungsprogression	✓	✓	n.b	=
Verbessert die Behinderungsparameter EDSS MSFC	✓✓ ✓	✓ ✓✓	✓ ✓✓	n.b
Verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität	✓	✓	✓	n.b
Bietet ein gutes Sicherheitsprofil	≈ (und Vermeidung grippeartiger Symptome)	≈ (und Vermeidung grippeartiger Symptome)	≈ (und Vermeidung grippeartiger Symptome)	✓
<p>✓✓: signifikant überlegen ✓: tendenziell überlegen =: kein Unterschied nachweisbar ≈: vergleichbar -: unterlegen a: overall p-Wert über milde, mittelschwere und schwere Schübe n.b.: nicht bestimmbar</p>				

b: für das Anw.gebiet a1 nur eine Annäherung, keine Auswertung der relevanten Subpopulation möglich.

Die relevanten Patientengruppen wurden soweit möglich abgebildet, eine Unterscheidung der IFN Non-Responder in therapietreue und nicht-therapietreue war mit der verfügbaren Datenlage nicht möglich. Die Subpopulationen Def I und Def II enthalten jeweils Patienten beider Anw.gebiete a1 und a2 und sind für den geforderten Vergleich im Anw.gebiet a2 (IFN Non-Responder, non-compliant) aussagekräftig.

Fingolimod ist im Anw.gebiet a2 und b hinsichtlich der Schubrate und des Schubrisikos und damit des schubfreien Patientenanteils überlegen. Die Gesamtzahl der Schübe und konsistent auch die Zahl schwerer oder hospitalisierungspflichtiger Schübe ist mit Fingolimod reduziert. Diese Schübe sind im Hinblick auf die Kosten für das Gesundheitssystem besonders relevant. Die Kosten, die durch einen hospitalisierungspflichtigen Schub entstehen, können bis um den Faktor 50 über jenen eines milden Schubes liegen, wenn die Kosten für Neuro-Rehabilitationsmaßnahmen einbezogen werden. Selbst ohne diese Aufwendungen können die Kosten einen Wert von ungefähr 2.300 EUR pro Schub erreichen, bei Notwendigkeit einer Plasmapherese bis zu rund 9.000 EUR. Die Reduktion der schweren und hospitalisierungspflichtigen Schübe war in allen Populationen zu sehen. Bei Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS sank die Anzahl schwerer und hospitalisierungspflichtiger Schübe nicht nur konsistent mit der Gesamtzahl der Schübe, sondern wurde auch prozentual deutlich reduziert. Auch wenn die Schubrate in dieser Subpopulation nur mäßig und nicht signifikant gesenkt werden kann, zeigt sich eine Abnahme der Schubschwere. Ein reduzierender Effekt auf die dadurch entstehenden Kosten ist zu erwarten.

Fingolimod reduziert das Risiko für eine Behinderungsprogression, verbessert die Behinderungsparameter und die Lebensqualität gegenüber IFN- β -1a i. m. Unterschiede zwischen den relevanten Patientenpopulationen sind in Tabelle 1-10 dargestellt. **Fingolimod ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β -1a i. m. in nahezu allen Punkten signifikant oder zumindest tendenziell überlegen, speziell auch in den relevanten Anw.gebieten (a2 und b). Fingolimod bietet ein gutes Sicherheitsprofil; grippeartige Symptome, wie sie bei der Gabe von IFN- β -1a i. m. beobachtet werden, haben unter Fingolimod keine Bedeutung. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β -1a i. m. kann daher festgestellt werden.**

Für den Vergleich mit Glatirameracetat stehen nicht zu allen genannten Endpunkten Vergleiche zur Verfügung, da die Wahl der Endpunkte für den indirekten Vergleich durch die Publikationsangaben limitiert war. **Insgesamt zeigt die tabellarische Darstellung aber auch hier einen Zusatznutzen von Fingolimod im Anw.gebiet a1.**

Der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte befürwortet den Einsatz bei den relevanten RRMS-Patienten. Der Zusatznutzen bei Wirksamkeit und Verträglichkeit stellt insgesamt auch eine für den Patienten subjektiv wahrnehmbare Verbesserung gegenüber den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zweckmäßigen Vergleichstherapien dar (u.a. grippeartige Symptome) und kann daher die Therapiemotivation und die damit einhergehende Therapieadhärenz entscheidend verbessern.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen erlauben die Schlussfolgerung, dass Fingolimod eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ermöglicht. Fingolimod zeigt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens in allen relevanten Patientengruppen. Der patientenrelevante Zusatznutzen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien kann daher in allen relevanten Patientenpopulationen als **erheblich** beschrieben werden und ist wegen der Klasse 1-Evidenz der zugrundeliegenden Studien als gesichert anzusehen.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Anwendungsgebiet A:

Fingolimod ist für RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN- β oder Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS angezeigt (s. Tabelle 1-5).

In Deutschland gibt es zwischen 120.000 und 140.000 MS-Patienten. Hein und Hopfenmüller gehen in einer Hochrechnung von 122.000 Patienten aus, rund 55 % davon sind an RRMS erkrankt (67.100 Patienten). Aus einer Arbeit von Mäurer et al. geht hervor, dass 79,63 % mit immunmodulatorischen Therapien behandelt wurden, davon 71,77 % mit IFN- β . Übertragen auf die gesamte MS-Population in Deutschland sind das 38.348 mit IFN- β behandelte Patienten. Laut Mäurer et al. sind 24 % der immunmodulatorisch behandelten Patienten nicht ausreichend therapiert. Damit muss man von einer Zahl von 9.204 RRMS-Patienten in Deutschland ausgehen, die nicht auf IFN- β respondieren und die für das zu bewertende Arzneimittel in Frage kommen könnte. Bei Zugrundelegen der Arbeit von Tan et al. sind davon 53,8 % therapietreu (4.952 Patienten) und 46,2 % nicht therapietreu (4.252 Patienten) (s. auch Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

Der Anteil an Patienten, die nicht vorbehandelt sind und eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wird bei Flachenecker et al. mit 14,9 % angegeben. Auf Basis der ermittelten Anzahl RRMS-Patienten kommen damit 2.037 Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS für eine Therapie mit Fingolimod in Frage.

Insgesamt ergibt sich damit eine Zielpopulationsgröße von 11.241 Patienten.

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)

Anw.ggebiet A:

Therapieziele sind die Schubratenreduktion und die Verlangsamung der Behinderungsprogression. Bisherige Therapeutika zielen vor allem auf die entzündliche Komponente der MS, haben aber keinen nachgewiesenen direkten Effekt auf Zellen im ZNS. Die neurodegenerativen Prozesse im ZNS sind jedoch für das Fortschreiten der Erkrankung und der Behinderung verantwortlich. Außerdem besteht Bedarf an einer anwenderfreundlichen Applikationsform. Bessere Verträglichkeit vor allem in Bezug auf die Vermeidung applikationsbedingter Reaktionen sowie grippeähnlicher Symptome, wie sie durch IFN- β auftreten, sind ein zentraler Punkt im Hinblick auf das Verbesserungspotenzial. Fingolimod hat das Potenzial, wichtige klinische Bedürfnisse zu erfüllen:

Unmet need	erfüllt	Merkmal von Fingolimod
Bessere Wirksamkeit	✓	Überlegenheit gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich Schubrate, -freiheit und -schwere, Behinderungsprogression und Lebensqualität
Bessere Verträglichkeit (z. B. Vermeidung applikationsbedingter Reaktionen und grippeähnlicher Symptome)	✓	Keine Reaktionen an der Einstichstelle oder grippeähnliche Symptome und damit optimale Voraussetzungen für die Therapieadhärenz
Anwenderfreundliche Applikationsform	✓	Einmal tägliche orale Gabe

Über die genannten klinisch nachgewiesenen Effekte hinaus gibt es tierexperimentelle Daten, die auf eine direkte Wirkung im ZNS und die Förderung der Neuroprotektion sowie Reparaturmechanismen schließen lassen (s. Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 3.2.3)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit RRMS gem. zugelassener Indikation ^b	9.734 ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: s. Tabelle 1-5 c: entspricht 86,59 % der Zielpopulationsgröße von 11.241		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Anwendungsgebiet A:

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

Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Es ist davon auszugehen, dass alle diese Patienten unter Fingolimod einen erheblichen Zusatznutzen erfahren.

Tabelle 1-12: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	a1	Non-responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b	erheblich	4.288
	a2	Non-responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^b	erheblich	3.682
	b	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b) ^b	erheblich	1.764
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: s. Tabelle 1-5.				

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 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit RRMS gem. zugelassener Indikation ^b Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	26.725,88 ^c	260.149.715,92
	Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ^d	26.817,62 ^c	261.042.707,92
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: siehe Tabelle 1-5 c: Jahrestherapiekosten je Patient berechnet durch Division der Jahrestherapiekosten insgesamt mit der Anzahl der aufgerufenen Patienten in dem jeweiligen Anwendungsgebiet. Werte wurden kaufmännisch gerundet. d: Zusatzkosten für Schwangerschaftstest und Varizella-Zoster-Virus-Impfung entstehen nur für einen Teil der GKV-Patienten.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für alle Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen: 260.149.715,92
Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden: 261.042.707,92

Geben Sie in Tabelle 1-15 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	a1	Non-responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b		
		<p>Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen</p> <p>26.725,88^c</p> <p>114.600.573,44</p>		
	<p>Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden^d</p> <p>26.817,61^c</p> <p>114.993.912,74</p>			
	a2	Non-responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^b		
		<p>Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen</p> <p>26.725,88^c</p> <p>98.404.690,16</p>		
		<p>Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden^d</p> <p>26.817,62^c</p> <p>98.742.477,46</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	b	<p>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b) ^b</p> <p>Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen</p> <p>Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden^d</p>	<p>26.725,88^c</p> <p>26.817,64^c</p>	<p>47.144.452,32</p> <p>47.306.317,72</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: siehe Tabelle 1-5</p> <p>c: Jahrestherapiekosten je Patient berechnet durch Division der Jahrestherapiekosten insgesamt mit der Anzahl der aufgerundeten Patienten in dem jeweiligen Anwendungsgebiet. Werte wurden kaufmännisch gerundet.</p> <p>d: Zusatzkosten für Schwangerschaftstest und Varizella-Zoster-Virus-Impfung entstehen nur für einen Teil der GKV-Patienten.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für alle Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen: 260.149.715,92
Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden: 261.042.707,92

In Modul 4 wurde dargestellt, dass für alle untersuchten Patientengruppen, die gemäß zugelassener Indikation in Frage kommen, ein Zusatznutzen besteht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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

	b	IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (AVONEX®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b) ^b Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ^{d,e}	18.496,03 ^c	32.626.996,92
--	---	---	--	------------------------	---------------

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: siehe Tabelle 1-5

c: Jahrestherapiekosten je Patient berechnet durch Division der Jahrestherapiekosten insgesamt mit der Anzahl der aufgerundeten Patienten in dem jeweiligen Anwendungsgebiet. Werte wurden kaufmännisch gerundet.

d: Ausnahme, sofern zutreffend: Impfung gegen VZV (5 % gem. RKI) und Schwangerschaftstest (Geschlechterverhältnis siehe Modul 3, Tabelle 3-10)

e: Bei IFN-β-1a i. m. sollen alle in Tabelle 3-21 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für alle Patienten durchgeführt werden. Berechnung basiert auf Packung mit Injektionslösung (12 Fertigspritzen). Kosten für krankenhauspflichtige und steroidpflichtige Schübe, die bei nicht ausreichender Wirksamkeit anfallen, sind hier nicht eingerechnet. Die klinischen Daten zum direkten Vergleich von Fingolimod und IFN-β-1a i. m. sprechen dafür, dass dieser Kostenpunkt für IFN-β-1a i. m. deutlich höher ausfallen wird als für Fingolimod (klinische Daten in Modul 4).

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)

Anwendungsgebiet A:

Bradyarrhythmie

- Zu Therapiebeginn sowie nach Behandlungsunterbrechung von mehr als 2 Wochen 6 Stunden Überwachung auf Zeichen einer Bradyarrhythmie.
- Therapiebeginn bei kardialen Risikopatienten (Atrioventrikulärer Block 2. Grades oder höher, Sick-Sinus-Syndrom, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung) nach Konsultation eines Kardiologen.
- Keine gleichzeitige Anwendung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III.
- Therapiebeginn bei Patienten unter Beta-Blockern oder anderen Herzfrequenz-senkenden Wirkstoffen mit besonderer Vorsicht.

QT-Intervall

- Bei Patienten mit Risikofaktoren Vermeidung der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können.

Infektionen

- Vorliegen eines aktuellen großen Blutbildes vor Therapiebeginn.
- Behandlungspause bei bestätigter Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$.
- Bei schweren aktiven Infektionen Behandlungsbeginn verschieben.
- Test auf Antikörper bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus, gegebenenfalls Impfung.
- Nach Beendigung der Therapie Überwachung auf Infektionen über weitere 2 Monate.

Makulaödem

- Ophthalmologische Untersuchung nach 3-4 Behandlungsmonaten, zusätzlich vor dem Therapiebeginn bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis.
- Funduskopie unter Einbeziehung der Makula beim Auftreten von Sehstörungen während der Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Leberfunktion**

- Keine Anwendung bei bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C).
- Bei aktiver viraler Hepatitis Behandlungsbeginn verschieben.
- Vorliegen aktueller Transaminasen- und Bilirubin-Werte vor Therapiebeginn. Überprüfung der Lebertransaminasen-Spiegel in den Monaten 1, 3 und 6 und regelmäßig danach. Häufigere Überwachung bei Übersteigen des 5-Fachen des oberen Grenzwertes (Upper Limit of Normal), einschließlich Serumbilirubin- und alkalischer Phosphatase. Bei wiederholter Bestätigung des über 5-fach-erhöhten Wertes Behandlungsunterbrechung. Wiederaufnahme erst bei Normalisierung der Werte.

Blutdruck

- Besondere Vorsicht bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck und regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks während der Behandlung.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter. Aktive Verhütungsmethode wird empfohlen (bis 2 Monate nach Anwendung).
- Mütter sollten während der Behandlung mit Gilenya nicht stillen.