

IQWiG-Berichte – Nr. 113

**Fingolimod –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-23
Version: 1.0
Stand: 11.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.10.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-23

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Bernd Kieseier, Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Das IQWiG dankt dem externen Sachverständigen für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der externe Sachverständige war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Andreas Gerber
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Christoph Schürmann
- Min Zhou

Schlagwörter: Fingolimod; Multiple Sklerose, schubförmige; Nutzenbewertung

Keywords: fingolimod; multiple sclerosis, relapsing-remitting; benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.4.1 Ergebnisse zu Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β.....	20
2.4.2 Ergebnisse zu Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β.....	20
2.4.3 Ergebnisse zu Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Therapie mit IFN-β.....	25
2.5.2 Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit IFN-β	25
2.5.3 Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.....	26
2.5.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	27
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	28
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	29
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	29
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	30
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	30
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.7.2.3 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
2.7.2.3.1 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	37
2.7.2.3.2 Studiendesign und Population.....	38

2.7.2.3.3	Verzerrungspotenzial	39
2.7.2.3.4	Ergebnisse	40
2.7.2.4	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	43
2.7.2.4.1	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	43
2.7.2.4.2	Studiendesign und Population, Ergebnisse	45
2.7.2.5	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	49
2.7.2.6	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	49
2.7.2.7	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	49
2.7.2.7.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	49
2.7.2.7.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	50
2.7.2.8	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte....	51
2.7.2.8.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	51
2.7.2.8.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	51
2.7.2.8.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	51
2.7.2.8.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	51
3	Kosten der Therapie	53
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	53
3.1.1	Allgemeine Anmerkungen.....	53
3.1.2	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	53
3.1.3	Therapeutischer Bedarf	54
3.1.4	Prävalenz und Inzidenz.....	54
3.1.5	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	57
3.2.1	Allgemeine Anmerkungen.....	57
3.2.2	Behandlungsdauer	57
3.2.3	Verbrauch	57
3.2.4	Kosten.....	57
3.2.5	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	57
3.2.6	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.7	Versorgungsanteile	58

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	59
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	59
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	59
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
6	Literatur	64
	Anhang A – Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS.....	68
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Indikation, zweckmäßige Vergleichstherapie	7
Tabelle 2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen.....	13
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen	14
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	15
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten und indirekten Vergleich	17
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Morbidität und Lebensqualität	18
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Nebenwirkungen und Mortalität.....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der Studie TRANSFORMS	21
Tabelle 11: Fingolimod: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
Tabelle 12: Überblick über die Einschlusskriterien und die Patientencharakteristika der vom pU in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien	46
Tabelle 13: Zusammenfassung – Fingolimod: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60
Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier	61
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier	62
Tabelle 16: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
EDSS	Extended Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFN	Interferon
IFN- β	Beta-Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRIMUS	Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (engl. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
SOC	Systemorganklasse (engl. system organ class)
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
U-FIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 14.10.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 14.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber

- Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN- β) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β),
- IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β) und
- IFN- β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS.

Ergebnisse

Insgesamt lag 1 relevante Studie vor (TRANSFORMS). Bei der Studie TRANSFORMS handelte es sich um eine Zulassungsstudie für Fingolimod. Diese Studie war randomisiert, kontrolliert, doppelblind und untersuchte den Vergleich Fingolimod vs. IFN- β 1a bei Patienten mit RRMS. Auf Basis einer Auswertung einer Subpopulation dieser Studie waren Daten zu 1 der 3 oben genannten Indikationen (rasch fortschreitende schwere RRMS) verfügbar. Für die Populationen der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, sowie derjenigen Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, wurden keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vorgelegt.

Für die 3 oben genannten Indikationen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Therapie mit IFN- β erhalten haben, wurden seitens des pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat ist nicht belegt.

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit IFN- β erhalten haben, wurden seitens des pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β ist nicht belegt.

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wurden vom pU Daten zu einer Teilpopulation der Studie TRANSFORMS vorgelegt. Da eine Abgrenzung dieser Patientengruppe auf Basis der für die TRANSFORMS-Studie vorliegenden Informationen nicht vollständig gemäß Zulassung möglich war, wurde vom pU eine Abgrenzung gewählt, die aus seiner Sicht möglichst nahe an den in der Zulassung genannten Kriterien lag. Vom pU wurden therapienaive Patienten herangezogen, die mindestens 2 Schübe im vorhergehenden Jahr und mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion hatten. Die Ergebnisse zu dieser Population können für die Nutzenbewertung bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS verwendet werden, sind jedoch mit einer höheren Unsicherheit behaftet.

Für keinen der Endpunkte Schübe, Behinderungsprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens lagen für die relevante Population keine Daten vor. Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich spezifischer unerwünschter Ereignisse zeigte sich lediglich bei der Häufigkeit der grippeähnlichen Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu Patienten mit rasch fortschreitender RRMS ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β . Dieser Anhaltspunkt ergibt sich aus dem Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome (nicht schwerwiegende Nebenwirkung) unter Berücksichtigung der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten (insbesondere Schübe und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), da aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise sind. Darüber hinaus besteht auch aufgrund der beschriebenen Problematik der Abgrenzung der Patientengruppe gemäß Zulassung eine höhere Unsicherheit. Diese unsichere Datenlage führt insgesamt zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fingolimod wie folgt bewertet:

Für 2 der 3 Indikationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β ; Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β) ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β vor.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA das zugelassene Anwendungsgebiet von Fingolimod in 3 Populationen aufgeteilt. Gemäß Fachinformation [3] ist Fingolimod für folgende Patientengruppen zugelassen:

- 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 1 Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 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.
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN- β (erster Spiegelstrich) hat der G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die folgenden 2 Populationen aufgeteilt [4]:

- 1) Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben.
- 2) Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit einem Beta-Interferon erhalten haben.

Aus den Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) hat der G-BA eine dritte Population abgeleitet.

Der pU benennt, in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise ein Jahr andauernden Zyklus mit IFN- β angesprochen haben
- IFN- β 1a i. m. für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN erhalten haben, sowie für die Patienten mit rasch fortschreitender RRMS

Für die Nutzenbewertung von Fingolimod wurden die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Die einzelnen Indikationen und die jeweils zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Indikation, zweckmäßige Vergleichstherapie

	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Glatirameracetat
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	IFN-β 1a i. m.
3	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	IFN-β 1a i. m.
IFN-β: Beta-Interferon; i. m.: intramuscular; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)		

Der pU operationalisiert in der Fragestellung die Vollständigkeit der Vorbehandlung über die Therapietreue der Patienten. Patienten, die bereits mit einem vollständigen Zyklus mit IFN-β vorbehandelt wurden, sieht der pU als therapietreue Patienten. Die Patienten, die noch keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben, werden als nicht therapietreue Patienten operationalisiert. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht, da die Vollständigkeit über die tatsächliche Dauer der Vorbehandlung und die Dosis während der Behandlung erfasst werden sollte. Dessen ungeachtet hat die vom pU vorgenommene Definition der Vorbehandlung keine Konsequenz für die Bewertung. Da nach Angaben des pU für die eingeschlossenen Studien keine ausreichenden Informationen zur Therapietreue der Patienten vor der Studie vorlagen, nimmt der pU keine Aufteilung der Patienten nach der Vollständigkeit der Vorbehandlung vor. Hätte der pU hingegen die Vollständigkeit über die Dauer der Behandlung definiert, wäre eine solche Aufteilung anhand der Daten aus der relevanten Zulassungsstudie TRANSFORMS vermutlich möglich gewesen. Damit wären zumindest für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben, relevante Daten verfügbar gewesen. Eine Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.2 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 26.07.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Fingolimod bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Fingolimod, Glatirameracetat und IFN- β (letzte Suche zu Fingolimod am 25.07.2011, zu Glatirameracetat am 21.07.2011, zu IFN- β am 13.09.2011 in bibliografischen Datenbanken bzw. zu Fingolimod und Glatirameracetat am 26.07.2011 und IFN- β am 29.07.2011 in Studienregistern; Recherchen des pU)
- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Fingolimod in Studienregistern am 31.10.2011 zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool (Studien mit Fingolimod).

Der daraus resultierende Studienpool für den direkten Vergleich Fingolimod vs. IFN- β 1a i. m. entsprach dem des pU. Allerdings wurde die einzige identifizierte Studie nicht für beide relevanten Populationen herangezogen, was im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1 näher erläutert ist.

Für den direkten Vergleich Fingolimod vs. Glatirameracetat wurde keine Studie vorgelegt. Die vom pU vorgelegten Studien zum indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat wurden nicht herangezogen, weil sie keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten enthalten. Dies stellt eine maßgebliche Abweichung vom Vorgehen des pU dar, was ebenfalls im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1 näher ausgeführt ist.

Weitere Informationen zu den Kriterien für den Einschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3.1 und 2.7.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Tabelle 2 zeigt den Studienpool für den Vergleich von Fingolimod mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Indikation Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β			
Keine relevante Studie vorhanden.			
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β			
Keine relevante Studie vorhanden.			
Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS			
CFTY720D2302 (TRANSFORMS)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); IFN: Interferon.			

Für die Bewertung bei Patienten mit hochaktiver RRMS mit bzw. ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN-β konnten die Ergebnisse der Zulassungsstudie TRANSFORMS (auch von Teilpopulationen) nicht herangezogen werden. Dafür sind folgende Gründe ausschlaggebend: Für Patienten mit hochaktiver RRMS ist eine Vorbehandlung mit IFN-β Voraussetzung für die zulassungskonforme Anwendung von Fingolimod. In der Studie TRANSFORMS sind jedoch nur 57 % der Patienten vorbehandelt, 49 % mit einem IFN-β (IFN-β 1a oder IFN-β 1b). Zudem ist gemäß der Zulassung von Fingolimod eine hohe bzw. sehr hohe Krankheitsaktivität erforderlich. Auch diese Voraussetzung ist nicht für alle Patienten in der Studie TRANSFORMS erfüllt, da auch Patienten mit geringerer Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden. Wie viele Patienten eine geringere Krankheitsaktivität hatten, ist anhand der vom pU vorgelegten Daten unklar. Hinzu kommt auch, dass sich laut pU die in der Zulassung genannten Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität teilweise nicht durch Informationen in der Studie abbilden lassen (z. B. die Kriterien „anhaltend schwere Schübe“ oder „≥ 2 Schübe/Jahr mit Behinderungsprogression“). Die Bildung von Teilpopulationen, die genau die Kriterien der Zulassung erfüllen, ist demnach nicht möglich. Die Ursache dafür könnte sein, dass sich das zugelassene Anwendungsgebiet für Fingolimod nicht allein auf Daten aus der TRANSFORMS-Studie stützt. Der Text zum zugelassenen Anwendungsgebiet aus der Fachinformation für Fingolimod ist mit demjenigen für Natalizumab, ein anderes Arzneimittel zur Behandlung der RRMS, nahezu identisch [5]. Es ist jedoch auch zu beachten, dass der pU die Einschlusskriterien der Studie sehr weit gewählt hat, wodurch eine heterogene Population untersucht wurde, z. B. sowohl therapienaive als auch bereits (langjährig) mit IFN-β vorbehandelte Patienten. Die Therapieerfahrung ist ein bekannter potenzieller Effektmodifikator. Die Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt, solche Effektmodifikatoren

zu identifizieren, da in der Studie solche Subgruppenanalysen nicht prädefiniert wurden. Für die Nutzenbewertung wären solche Subgruppenanalysen jedoch erforderlich gewesen.

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, legt der pU zwar Daten von Teilpopulationen der Studie TRANSFORMS vor. Diese Teilpopulationen decken die relevante Population aber nur unzureichend ab. Für diese Population wird eine unvollständige Vorbehandlung mit IFN- β gefordert. Da dem pU aber die notwendigen Informationen dazu fehlen, schließt er in diese Teilpopulation alle Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN- β ein und widerspricht damit seiner eigenen Operationalisierung einer unvollständigen Vorbehandlung mit IFN- β . Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Patienten zum größten Teil schon eine ausreichende Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, da 70 % der mit IFN- β vorbehandelten Patienten in der Studie länger als 1 Jahr vorbehandelt waren [6]. Hinzu kommt, dass der pU die Patienten mit IFN- β -Vorbehandlung aus der Studie unangemessen nach der Art der Krankheitsaktivität in zwei Teilpopulationen aufteilt, die aufgrund von Überschneidungen nicht zusammengefasst werden können. Aus diesen Gründen können die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung).

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, stellt die in der Studie TRANSFORMS untersuchte Vergleichstherapie IFN- β 1a i. m. zudem nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie dar, sondern Glatirameracetat, was vom pU auch akzeptiert wurde. Für diese Fragestellung liegt keine direkte Vergleichsstudie vor. Aus diesem Grund hat der pU einen indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat vorgelegt. Nach den vorliegenden Informationen wäre vermutlich eine Teilpopulation der Studie TRANSFORMS für den indirekten Vergleich relevant, nämlich die Population der Patienten, die bereits länger als 1 Jahr mit IFN- β vorbehandelt sind (als Operationalisierung für eine vollständige Vorbehandlung) und eine hohe Krankheitsaktivität gemäß den Vorgaben des zugelassenen Anwendungsgebietes haben. Für den indirekten Vergleich zieht der pU jedoch die Gesamtpopulation der Studie heran, die – wie oben beschrieben – aber deutlich weiter gefasst ist als die relevante Population. Gleiches gilt für die vom pU durchgeführte placebokontrollierte Studie FREEDOMS, die ebenfalls als Ganzes in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurde. Der indirekte Vergleich selbst ist für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht relevant, weil der pU dazu die Fragestellung auf alle Patienten mit RRMS erweitert hat, was dazu führt, dass sowohl Patienten mit einer niedrigeren als der geforderten Krankheitsaktivität als auch fast ausschließlich Patienten ohne IFN- β -Vorbehandlung eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 dieser Dossierbewertung).

Lediglich für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS legt der pU eine Teilpopulation der Studie TRANSFORMS vor. Die Kriterien der Zulassung wurden bei der Abgrenzung der Patientenpopulation allerdings vom pU nicht vollständig

berücksichtigt, was auch dadurch bedingt war, dass hierfür notwendige Informationen in der TRANSFORMS-Studie nicht systematisch erhoben wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die vom pU vorgenommene Abgrenzung ist aus Sicht des Instituts plausibel, führt jedoch zu einer höheren Unsicherheit der Aussagen.

In der Gesamtschau ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der Studie TRANSFORMS relevant. Ergebnisse werden im Folgenden daher nur für diese Population dargestellt. Für diese Population wurden, soweit für die Nutzenbewertung notwendig, Daten aus Modul 5 des Dossiers ergänzt. Um einen Eindruck von den Gesamtergebnissen der TRANSFORMS-Studie zu erhalten, werden in Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung dennoch ergänzend die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie dargestellt, sofern sie in Modul 4 des Dossiers verfügbar waren.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossene Studie benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die für die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie TRANSFORMS. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Zulassungsstudie für Fingolimod. Für die Nutzenbewertung des Instituts ist allerdings nur eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich diejenigen Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet. Dargestellt werden nachfolgend die Angaben zur relevanten Teilpopulation und, als ergänzende Angabe, zur Gesamtpopulation.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TRANSFORMS	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert	Erwachsene mit RRMS 1 Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0–5,5	Fingolimod 1,25 mg (N = 426) ^b Fingolimod 0,5 mg (N = 431); davon relevante Patienten ^c : n = 27 (6,3 %) ^d IFN-β 1a i. m. (N = 435); davon relevante Patienten ^c : n = 30 (6,9 %) ^d	Behandlung: 12 Monate	Weltweit in 18 Ländern 5/2006–11/2008	Primär: jährliche Schubrate Sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, uner- wünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant, da die Dosis nicht zulassungskonform ist, und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt</p> <p>c: Zulassungspopulation: Patienten mit schnell fortschreitender RRMS (IFN-naiv, ≥ 2 Schübe im vergangenen Jahr und ≥ 1 Gadolinium anreichernde T1-Läsionen zu Baseline).</p> <p>d: Prozentwerte bezogen auf die Gesamtpopulation des jeweiligen Studienarms: eigene Berechnung</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; N, n = Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Fingolimod	IFN-β 1a
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg 1x täglich + Placebo i. m. 1x/Woche	IFN-β-1a i. m. 30 µg 1x/Woche + Placebo 1x täglich
IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; tgl.: täglich		

Die Studie TRANSFORMS war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer schubförmig-remittierenden RRMS. Die Diagnose der Multiplen Sklerose erfolgte über die revidierten McDonald-Kriterien [7]. Die Patienten sollten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 Schübe erfahren haben oder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr, der EDSS zu Baseline sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Vorbehandlung wurde nicht vorgenommen. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation waren diejenigen Patienten, die mindestens 2 Schübe im vorangegangenen Jahr erlitten hatten und mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion im MRT hatten. Zudem waren diese Patienten therapienaiv. Damit weicht diese Population vom zugelassenen Anwendungsgebiet ab, was zu einer höheren Unsicherheit der Aussagen führt (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.2). Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate und war damit kürzer als von den Zulassungsbehörden empfohlen [8]. Die Studie bestand aus 3 Behandlungsarmen. In 2 Behandlungsarmen erhielten die Patienten einmal täglich eine Kapsel mit Fingolimod, jeweils 1,25 mg oder 0,5 mg, im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten einmal pro Woche eine intramuskuläre Injektion mit 30 µg IFN-β 1a. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels.

Da für Fingolimod nur die Dosierung 0,5 mg zugelassen ist, ist der Behandlungsarm mit 1,25 mg für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr erwähnt. Mit „Gesamtpopulation“ und „relevante Teilpopulation“ sind nachfolgend deshalb stets nur die beiden relevanten Behandlungsarme gemeint. In die beiden relevanten Behandlungsarme wurden insgesamt ca. 860 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die relevante Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS stellt lediglich 7 % der Gesamtpopulation dar, sodass in dieser Population 27 Patienten Fingolimod erhielten und 30 Patienten IFN-β 1a. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Einschätzung der relevanten Endpunkte weicht maßgeblich von derjenigen des pU ab, der die Fatigue und die Aktivitäten des täglichen Lebens nicht in die Bewertung aufgenommen hat. Im Dossier des pU lagen Daten zu diesen Endpunkten nur für die Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS vor, nicht aber für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w /m [%]	Dauer Erkrankung ^b [Jahre] MW (SD)	Baseline EDSS MW (SD)	Anzahl Schübe im letzten Jahr MW (SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren MW (SD)
Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS							
TRANSFORMS							
Fingolimod	27	31,4 (8,52)	74 / 26	3,7 (3,31)	1,80 (0,96)	2,3 (0,47)	2,6 (0,69)
IFN-β 1a	30	34,8 (7,15)	77 / 23	4,0 (5,16)	1,95 (1,46)	2,2 (0,46)	2,6 (0,76)
Gesamtpopulation (ergänzende Angabe)							
TRANSFORMS							
Fingolimod	431	36,7 (8,81)	65 / 35	7,5 (6,20)	2,24 (1,33)	k. A.	2,3 (2,20)
IFN-β 1a	435	36,0 (8,29)	68 / 32	7,4 (6,33)	2,19 (1,26)		2,3 (1,22)
a: Anzahl der randomisierten Patienten. b: Ab den ersten Symptomen. EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Patientenzahl; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Weder für die Gesamtpopulation noch für die relevante Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen maßgebliche Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder Schweregrad, gemessen anhand des Baseline-EDSS oder der Anzahl der Schübe in den letzten Jahren. In der relevanten Teilpopulation waren die Patienten, die IFN-β 1a erhielten, im Mittel 3 Jahre älter als die Patienten in der Fingolimod-Gruppe. Die Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS waren im Vergleich zur Gesamtpopulation etwas jünger, der Anteil der Frauen lag mit ca. 75 % um etwa 10 Prozentpunkte höher. Während die Gesamtpopulation sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten einschloss (49 % der Patienten waren mit IFN-β vorbehandelt), waren alle Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aufgrund der vom pU vorgenommenen Abgrenzung IFN-naiv.

Tabelle 6 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen. Die endpunktübergreifenden Aspekte gelten sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TRANSFORMS	ja	ja	ja	ja	ja ^a	nein	niedrig

a: Unklar, ob und welche Subgruppenanalysen zu Studienbeginn geplant waren

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie TRANSFORMS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.2, 2.7.2.3.3 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.4):

- Mortalität
 - Todesfälle in der Studie
- Morbidität
 - Schübe
 - Jährliche Schubrate
 - Anteil Patienten ohne Schübe
 - Anzahl Schübe nach Schweregrad
 - Behinderungsprogression
 - Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression
 - Mittlere Änderung des MSFC-z-Score
 - Fatigue
 - Aktivitäten des täglichen Lebens
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben (Abbrüche aufgrund von UEs)
- Grippeähnliche Symptome
- Makulaödem
- Bradyarrhythmie / AV-Überleitungsstörungen
- Infektionen
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs, SUEs, Abbrüche aufgrund von UEs, relevante UEs, Schübe, Behinderungsprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden vom pU im Dossier in die Bewertung eingeschlossen. Damit wurden seitens des Instituts die Endpunkte Todesfälle, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens und Reaktionen an der Injektionsstelle zusätzlich eingeschlossen, um eine umfassende Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Andere Endpunkte hingegen wurden aus Gründen der Überschneidung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.2.3.4).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 und Tabelle 9 liefern das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten und indirekten Vergleich

Endpunkt Studien- population	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen													
	Mortalität	Schübe	Behinderungsprogression	Aktivitäten des täglichen Lebens	Fatigue	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Grippeähnliche Symptome	Bradykardie	Makulaödem	Infektionen	Reaktionen an der Injektionsstelle
TRANSFORMS														
Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	ja	ja	ja	nein	nein	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Für diese Population sind nur Ergebnisse zum EQ-5D verfügbar. IFN: Interferon; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)														

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Morbidität und Lebensqualität

Endpunkt	Studienpopulation	Studienebene	Jährliche Schubrate	Anzahl Schübe nach Schubschwere	Anteil schubfreier Patienten	Patienten ohne Behinderungsprogression	MSFC-z-Score Änderung	Fatigue	Aktivitäten des täglichen Lebens	Lebensqualität (mittels PRIMUS QoL)	Lebensqualität (mittels EQ-5D)
	TRANSFORMS										
	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^a	- ^b	- ^b	- ^b	hoch ^a
<p>a: Hoher Anteil Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil > 10 %.) b: Keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden. IFN: Interferon; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)</p>											

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Nebenwirkungen und Mortalität

Endpunkt										
Studienpopulation	Studienebene	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Todesfälle	Grippeähnliche Symptome	Bradykardie	Makulaödem	Infektionen	Reaktionen an der Injektionsstelle
TRANSFORMS										
Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	- ^a
a: Für diese Zielgröße lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung. IFN: Interferon; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)										

Für die meisten seitens des pU eingeschlossenen Endpunkte lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Lediglich für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D, und mittlere Änderung des MSFC-Scores lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da ein hoher Anteil der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (> 10 %), was als Verletzung des ITT-Prinzips angesehen wird. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen hatte.

Für die in diese Bewertung zusätzlich eingeschlossenen Endpunkte Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens und gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem PRIMUS QoL, lagen im Dossier des pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials war demnach nicht möglich.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.3, 2.7.2.3.4 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse zu Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

Für den Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat bei der Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, liegen keine verwertbaren Daten vor. Die vom pU präsentierten Daten aus einem indirekten Vergleich bilden die relevante Population nicht ab, da nahezu ausschließlich nicht mit IFN- β vorbehandelte Patienten und teilweise Patienten mit einer niedrigeren als der geforderten Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.4.2 dieser Dossierbewertung).

Ein Zusatznutzen von Fingolimod bezüglich dieser Population ist somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher auf Basis eines indirekten Vergleichs einen erheblichen Zusatznutzen für diese Population ableitete.

Weitere Informationen zu den Endpunktergebnissen des indirekten Vergleichs für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Therapie mit IFN- β erhalten haben, befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.4 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zu Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

Für den Vergleich von Fingolimod und IFN- β 1a bei der Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, liegen keine verwertbaren Daten vor. Die vom pU präsentierten Daten von Teilpopulationen aus der Studie TRANSFORMS bilden die relevante Population nur unzureichend ab, da davon

auszugehen ist, dass zum größten Teil Patienten mit vollständiger Vorbehandlung eingeschlossen wurden (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.2 dieser Dossierbewertung).

Ein Zusatznutzen von Fingolimod bezüglich dieser Population ist somit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher einen erheblichen Zusatznutzen für diese Population ableitete.

Weitere Informationen zu den Endpunktergebnissen des Vergleichs für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben, befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.3 sowie 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.2 sowie 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ergebnisse zu Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Für diesen Vergleich zieht der pU Daten einer Teilpopulation aus der Studie TRANSFORMS heran. Näheres hierzu findet sich in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2.

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN- β 1a bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zusammen.

Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN- β 1a, Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der Studie TRANSFORMS

Endpunkt	Fingolimod		IFN- β 1a		Fingolimod vs. IFN- β 1a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Todesfälle	27	0 (0)	30	0 (0)	n. b.	n. b.
Morbidität						
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Jährliche Schubrate ^a	27	0,226 [0,094; 0,542]	30	0,303 [0,146; 0,631]	0,746 [0,238; 2,333]	0,614
	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	N	KM-Schätzer ^b [95 % KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Anteil schubfreier Patienten (%)	27	80,1 [58,54; 91,25]	30	76,3 [56,54; 87,92]	0,76 [0,24; 2,39]	0,637
	N	Anzahl Schübe	N	Anzahl Schübe	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Anzahl Schübe nach Schweregrad	27	Mild: 2 Mittel: 4 Schwer: 0	30	Mild: 3 Mittel: 5 Schwer: 1	k. A.	1,000 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der Studie TRANSFORMS (Fortsetzung)

Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a	
	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression (%)	27	100 n. b.	30	86,5 [67,99; 94,73]	n. b.	0,054 ^d
	N	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittlere Änderung (SD)	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
MSFC-z-Score Änderung ^e	21	0,02 (0,033) ^f	26	0,03 (0,061) ^f	k. A.	0,856
MSFC-Subskala: 25-foot timed walking test (Sekunden)	23	-0,38 (1,438)	26	-0,17 (1,360)	k. A.	0,351
MSFC-Subskala: 9-hole peg test (Sekunden)	22	0,55 (5,927)	26	-0,16 (2,675)	k. A.	0,910
MSFC-Subskala: PASAT-3 (Anzahl korrekter Antworten)	21	-0,14 (2,988)	26	1,15 (7,460)	k. A.	0,475
Fatigue (mittels U-FIS)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.					
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS Activities)	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EQ-5D (Index)	23	0,04 (0,023) ^f	23	-0,02 (0,029) ^f	k. A.	0,101
EQ-5D (VAS)	23	2,78 (4,770) ^f	22	0,00 (3,006) ^f	k. A.	0,699
PRIMUS-QoL	Keine Daten zur relevanten Population verfügbar.					
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
UE	27	23 (85,2)	30	25 (83,3)	1,02 [0,82; 1,28]	0,882 ^d
SUE	27	1 (3,7)	30	0 (0)	n. b.	0,315 ^d
Abbruch wegen UE	27	1 (3,7)	30	0 (0)	n. b.	0,315 ^d
Grippeähnliche Symptome	27	1 (3,7)	30	9 (30,0)	0,12 [0,02; 0,91]	0,010 ^d
Bradykardie / AV-Überleitungsstörungen ^g	27	0 (0)	30	1 (3,3)	n. b.	0,361 ^d
Makulaödem	27	0 (0)	30	0 (0)	n. b.	1,000 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS aus der Studie TRANSFORMS (Fortsetzung)

Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine verwertbaren Daten vorhanden.					
Infektionen	27	14 (51,9)	30	16 (53,3)	0,97 [0,59; 1,59]	0,971 ^d

a: Jährliche Schubrate: Anzahl bestätigter Schübe dividiert durch die Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe multipliziert mit 365,25.
b: Zum Zeitpunkt 12 Monate.
c: Gesamt-p-Wert (exakter Fisher-Test).
d: p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [9]).
e: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.
f: Standardfehler.
g: Konstrukt aus verschiedenen mit Bradykardie assoziierten Preferred Terms und dem SMQ „Bradyarrhythmias (incl conduction defects and disorders of sinus node function)“
AV: atrioventrikulär; k. A.: keine Angaben; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berichtet; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; VAS: Visuelle Analogskala.

Aufgrund der geringen Patientenzahl der Population mit rasch fortschreitender schwerer RRMS erfüllt die Studie TRANSFORMS nicht die Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie zu stellen sind.

Mortalität

In den beiden relevanten Armen der Studie TRANSFORMS sind keine Patienten verstorben. Die Studie war aufgrund ihrer Größe und auch ihrer Dauer aber auch nicht darauf ausgelegt, Unterschiede hinsichtlich der Mortalität aufzudecken. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diesen Endpunkt somit nicht belegt.

Morbidität

Weder hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte noch hinsichtlich der Endpunkte zur Behinderungsprogression zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich dieser Endpunkte ist ein Zusatznutzen von Fingolimod nicht belegt.

Die Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in der Studie TRANSFORMS mittels der Instrumente Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS) und Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis (PRIMUS) Activities erhoben, die aus Sicht des Institutes valide Messinstrumente für diese Endpunkte darstellen (siehe dazu auch

Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Instrumente nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat. Demzufolge berichtet der pU im Dossier auch keine Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS. Es fanden sich lediglich Daten zur Gesamtpopulation. Ein Zusatznutzen hinsichtlich dieser Endpunkte ist für Fingolimod nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie TRANSFORMS mittels der Instrumente EQ-5D und PRIMUS QoL erhoben. Beide Instrumente sind aus Sicht des Instituts für die Nutzenbewertung geeignet, da sie zumindest Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den PRIMUS QoL nicht in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt. Demnach liegen für den PRIMUS QoL im Dossier des pU keine relevanten Daten vor.

Hinsichtlich des EQ-5D zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Index noch für die visuelle Analogskala des EQ-5D. Mögliche Vorteile, die sich durch die Art der Applikation (orale Gabe vs. intramuskuläre Applikation) ergeben könnten, bilden sich in den Ergebnissen nicht ab. Es ist allerdings auch fraglich, ob bei der mittels Double-Dummy-Technik erfolgten Verblindung in der Studie TRANSFORMS überhaupt möglich ist.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Fingolimod hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen unterschied sich in der relevanten Teilpopulation zwischen Fingolimod und IFN- β 1a nicht maßgeblich. Hinsichtlich der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse insgesamt erlitt nur jeweils 1 Patient unter Fingolimod ein Ereignis. Das Ergebnis war jeweils nicht statistisch signifikant.

Bei den unerwünschten Ereignissen Makulaödem und Bradykardie bzw. AV-Überleitungsstörungen traten ebenfalls kaum Ereignisse auf. Hinsichtlich der Infektionen unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht maßgeblich. Auch bei diesen Ereignissen waren die jeweiligen Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. Es fanden sich im Studienbericht der Studie TRANSFORMS mehrere Preferred Terms des MedDRA-Systems, die Reaktionen an der Injektionsstelle zugeordnet werden können. Da jedoch jeweils der Anteil der Patienten mit einem solchen Ereignis ausgewertet wird, ist es nicht möglich, die Daten aus den einzelnen Kategorien aufzuaddieren, da Mehrfachzählungen von Patienten auftreten können.

Lediglich bei dem auf einem einzelnen Preferred Term basierenden unerwünschten Ereignis grippeähnliche Symptome zeigte sich in der relevanten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Fingolimod. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und des damit verbundenen breiten Konfidenzintervalls liegt die obere Grenze des Konfidenzintervalls mit 0,91 nahe beim Nulleffekt. Diese Ereignisse sind praktisch alle nicht schwerwiegend, was auch an der geringen Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Population der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS zu erkennen ist. Der deutlich überwiegende Teil der Ereignisse zu grippeähnlichen Symptomen traten in der Studie zudem initial im ersten Monat nach Studienbeginn auf, in den Monaten danach nur noch vereinzelt. Da es sich bei der Behandlung der RRMS in der Regel um eine jahrelange Dauerbehandlung handelt, ist die Relevanz dieses Ergebnisses fraglich. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod für diesen Endpunkt.

Weitere Informationen zu den Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs zu Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1 sowie 4.3.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Indikation auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Therapie mit IFN- β

Wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, fehlten verwertbare Daten zu dieser Fragestellung.

Der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat ist für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen Zyklus mit IFN angesprochen haben, nicht belegt.

2.5.2 Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit IFN- β

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, fehlten verwertbare Daten zu dieser Fragestellung.

Der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat ist für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben, nicht belegt.

2.5.3 Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Die in Abschnitt 2.4.3 präsentierte Datenlage ergab, dass sich hinsichtlich der Endpunkte Schübe, Behinderungsprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter Effekt zeigte. Aufgrund der sehr kleinen Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS in der Studie TRANSFORMS von insgesamt nur 57 Patienten ergibt sich, dass Effekte nur sehr unpräzise geschätzt werden konnten. Daraus ergeben sich insbesondere für den Endpunkt Schübe sehr breite Konfidenzintervalle, sodass hier Aussagen zugunsten und zuungunsten von Fingolimod möglich sind. Für keinen dieser für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte konnte ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Hinsichtlich der Endpunkte Todesfälle, Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen und der meisten betrachteten spezifischen unerwünschten Ereignisse traten in der Studie entweder keine oder kaum Ereignisse auf oder die Anteile waren in den Gruppen in einer ähnlichen Größenordnung. Insbesondere hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist die Datenlage aufgrund der sehr geringen Ereignisraten unklar. Lediglich bei den grippeähnlichen Symptomen ergab sich ein größerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der auch statistisch signifikant zugunsten von Fingolimod war. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.

Hinzu kommt, dass vom pU für die in der Studie TRANSFORMS erhobenen patientenrelevanten Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vorgelegt wurden.

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu Patienten mit rasch fortschreitender RRMS ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β . Dieser Anhaltspunkt ergibt sich aus dem Hinweis auf einen geringeren Schaden hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Symptome (nicht schwerwiegende Nebenwirkung) unter Berücksichtigung der unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten (insbesondere Schübe und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), da aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise sind. Darüber hinaus besteht auch aufgrund der beschriebenen Problematik der Abgrenzung der Patientengruppe gemäß Zulassung eine höhere Unsicherheit. Diese unsichere Datenlage führt insgesamt zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.

2.5.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Populationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Fingolimod ergibt sich im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 11: Fingolimod: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	IFN-β 1a i. m.	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	IFN-β 1a i. m.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod

IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beanspruchte für Fingolimod einen erheblichen Zusatznutzen für alle 3 Teilpopulationen im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

TRANSFORMS

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-415.

Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: study no CFTY720D2302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.

Novartis. Zusatzauswertungen TRANSFORMS und FREEDOMS [unveröffentlicht]. 2011.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Gemäß Fachinformation [3] ist Fingolimod für folgende Patientengruppen zugelassen:

- 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 1 Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 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.
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN- β (erster Spiegelstrich) hat der G-BA für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die folgenden 2 Populationen aufgeteilt [4]:

- 1) Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben
- 2) Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit einem Beta-Interferon erhalten haben

Aus den Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) hat der G-BA eine dritte Population abgeleitet.

Für die Population 1 legte der G-BA Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, für die übrigen beiden Populationen IFN- β 1a oder IFN- β 1b.

Hinsichtlich der Population 1 schließt sich der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Für die Population der Patienten mit RRMS, die noch keine ausreichende Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, sowie für die Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS benennt der pU IFN- β 1a i. m. als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich mit dieser Auswahl aus den vom G-BA festgelegten Möglichkeiten der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN- β 1a oder 1b) des G-BA an.

Insgesamt wird der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU seitens des Instituts gefolgt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

In der Fragestellung und den Einschlusskriterien beschreibt der pU, dass die beiden Populationen mit IFN- β -Vorbehandlung sich in der Therapietreue unterscheiden. Dem folgt das Institut nicht (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2.2 dieser Dossierbewertung).

Da für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, keine direkten Vergleichsstudien mit Fingolimod und Glatirameracetat vorliegen, präsentiert der pU einen indirekten Vergleich mit Placebo und den zugelassenen IFN- β -Präparaten als mögliche Brückenkompaktoren. Da jedoch auch für diesen indirekten Vergleich keine Studien identifiziert wurden, in denen die relevante Population untersucht wurde, erweitert der pU das Einschlusskriterium „Indikation“ für den indirekten Vergleich auf alle Patienten mit RRMS. Der pU schließt sich damit auf der einen Seite der Aufteilung der Populationen aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet des G-BA an, auf der anderen Seite widerspricht er dieser Festlegung bereits bei der Formulierung der Fragestellung mit der Begründung, dass es sich dabei um die bestverfügbare Evidenz handele. Diese Begründung ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend (siehe Abschnitt 2.7.2.7.1). Der pU hätte darlegen müssen, dass die Aufteilung der Patientengruppen nicht notwendig ist. Die Ausweitung der Einschlusskriterien ist aus Sicht des Instituts nicht adäquat, da dadurch auch Patienten in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden, die keine (vollständige) Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, und solche, die eine geringere als die gemäß Zulassung geforderte Krankheitsaktivität haben. Die relevante Population ist somit im indirekten Vergleich nicht abgebildet. Der indirekte Vergleich kann für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2 dieser Dossierbewertung).

Der pU wählt als Mindeststudiendauer eine Dauer von mindestens 12 Monaten, da kürzere Zeiträume aus seiner Sicht als nur bedingt aussagekräftig angesehen werden können. Auch wenn die europäische Zulassungsbehörde in ihrer Leitlinie für klinische Untersuchungen zur Multiplen Sklerose für den Wirksamkeitsnachweis bei RRMS eine Mindestbeobachtungsdauer von 2 Jahren fordert [8], wird die vom pU festgelegte Mindeststudiendauer seitens des Instituts hier akzeptiert, da auf diese Weise keine relevanten Studien übersehen werden.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ausweitung der Fragestellung für den indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat auf alle Patienten mit RRMS wird als nicht angemessen angesehen. Die relevante Population sind diejenigen Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik selbst kann gefolgt werden. Die Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial weicht allerdings teilweise von derjenigen des Instituts ab (siehe Abschnitt 2.7.2.3.3). Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien folgt. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der Abschnitt enthält Angaben dazu, zu welchen Patientencharakteristika Ergebnisse dargestellt werden.

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit IFN- β

Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, teilt der G-BA die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS nach IFN- β -Vorbehandlung in 2 Populationen auf, und zwar nach der Vollständigkeit der Vorbehandlung mit IFN- β . Der pU schließt sich dieser Aufteilung an und definiert die Vollständigkeit der Vorbehandlung über die Therapietreue der Patienten. Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, sieht der pU als therapietreue Patienten. Die Patienten, die noch keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, werden als nicht therapietreue Patienten definiert. Da jedoch nach Angaben des pU die Informationen aus den von ihm durchgeführten Studien nicht ausreichen, um therapietreue und nicht therapietreue Patienten während der IFN- β -Vorbehandlung voneinander abzugrenzen, nimmt der pU keine Aufteilung der Patienten nach der von ihm

selbst definierten Vollständigkeit der Vorbehandlung über die Therapietreue vor. Davon unabhängig folgt das Institut der Einschätzung des pU nicht, die Vollständigkeit der Behandlung über die Therapietreue zu definieren. Eine mangelnde Therapietreue ist kein angemessenes Kriterium dafür, ob ein Patient eine vollständige Therapie erhalten hat oder nicht. Angemessene Kriterien sind die Dauer der Vorbehandlung mit IFN- β sowie die Dosierung während der Vorbehandlung. Zumindest hinsichtlich der Dauer der Vorbehandlung wäre die Bildung einer Teilpopulation aus der Studie TRANSFORMS möglich gewesen, denn im veröffentlichten Bewertungsbericht der EMA zu Fingolimod liegen für die Endpunkte jährliche Schubrate und Behinderungsprogression entsprechende Subgruppenanalysen vor [6]. Demnach lag bei ca. 30 % der IFN- β -vorbehandelten Patienten die Dauer der Vorbehandlung bei unter 360 Tagen. Diese im Bewertungsbericht der EMA veröffentlichten Subgruppenanalysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings nicht relevant, weil diese die gleichzeitige Forderung nach der hohen Krankheitsaktivität nicht berücksichtigen. Aber insgesamt wäre es vermutlich möglich gewesen, eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation zu bilden.

Ergänzend ist anzumerken, dass der pU die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS aus der Studie TRANSFORMS, unabhängig von der Vollständigkeit der IFN- β -Vorbehandlung, in 2 Teilpopulationen aufteilt. Dazu zieht er die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes heran:

1. mindestens 1 Schub pro Jahr und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion (Non-Responder I)
2. im Vergleich zum Vorjahr unveränderte oder vermehrte Schubrate oder anhaltend schwere Schübe (Non-Responder II)

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, stellt der pU die aus seiner Sicht relevanten Ergebnisse ausschließlich separat für die Non-Responder I und II dar, ohne zusätzlich eine zusammenfassende Auswertung dieser beiden Teilpopulationen zu berichten. Diese ausschließliche Aufteilung ist aus Sicht des Instituts nicht adäquat, da im Zulassungstext 2 Ausprägungen einer zusammengehörenden Population beschrieben werden. Eine Aufteilung der Population in Non-Responder I und II kann zwar begründet sinnvoll sein, z. B. bei Vorliegen einer Heterogenität der Ergebnisse aus beiden Teilpopulationen. Eine zusammengefasste Auswertung der Population aller Patienten mit hochaktiver RRMS nach vollständiger Therapie mit IFN- β hätte aber dargestellt werden müssen. Eine nachträgliche Zusammenfassung der Ergebnisse ist nicht möglich, da diese beiden Populationen (Non-Responder I und Non-Responder II) keine disjunkte Gruppen darstellen. Insgesamt waren in der Studie 49 % der Patienten mit IFN- β vorbehandelt. Unter der Annahme, dass es sich um disjunkte Gruppen handelt, würde die Addition der Patientenzahlen der beiden Teilpopulationen aber 71 % der Patienten der Studie TRANSFORMS ergeben.

Insgesamt folgt daraus, dass selbst dann, wenn der pU die nicht vollständige Vorbehandlung angemessen operationalisiert hätte (s. o.), die Ergebnisse aufgrund der ausschließlich separaten Präsentation zweier Non-Responder-Populationen nur erschwert interpretierbar gewesen wären.

Der pU legt zusammenfassend keine Daten zu Patienten vor, die der relevanten Population der Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- β entsprechen. Es ist davon auszugehen, dass die vom pU für diese Population vorgelegten Daten (alle mit IFN vorbehandelten Patienten) zu einem relevanten Anteil auch Patienten enthalten, die Non-Responder auf eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β sind. Auch aus der Tatsache, dass bei 70 % der Patienten, die mit IFN- β vorbehandelt wurden, diese Vorbehandlung mindestens 1 Jahr durchgeführt wurde [6], lässt sich schließen, dass vermutlich mehr als die Hälfte der Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β hatte. Der pU führt an keiner Stelle im Dossier den Nachweis, dass die von ihm vorgelegten Daten (alle vorbehandelten Patienten) für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, relevant sind. Zusammenfassend können deshalb die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, ignoriert der pU die geforderte Vorbehandlung völlig. In den indirekten Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat (über die zugelassenen IFN- β -Präparate als Brückenkomparatoren) schließt er, nicht ausreichend begründet, alle Studien zu Patienten mit RRMS ein (siehe Abschnitt 2.7.2.1), unabhängig davon, ob die Patienten mit IFN- β vorbehandelt waren oder nicht. Für die Studie TRANSFORMS und die, ebenfalls vom pU durchgeführte, placebokontrollierte Studie FREEDOMS zieht er jeweils die Gesamtpopulation heran. Diese beinhaltet aber sowohl vorbehandelte Patienten als auch in hohem Maße therapienaive Patienten.

Dennoch ist es möglich, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien zumindest zum Teil für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, relevant sind. Die eingeschlossenen Studien wurden diesbezüglich anhand ihrer Einschlusskriterien und der Patientencharakteristika überprüft (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung).

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zieht der pU eine Teilpopulation aus der Studie TRANSFORMS heran. Gemäß zugelassenem

Anwendungsgebiet ist eine rasch fortschreitende schwere RRMS über folgende Kriterien definiert:

- Mindestens 2 Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr und mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion im MRT des Gehirns oder eine signifikante Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT

Nach Angaben des pU ließ sich anhand der Informationen der Studie TRANSFORMS keine Teilpopulation bilden, die genau die oben genannten Kriterien erfüllt, da Angaben zur Behinderungsprogression sowie zum Verlauf der T2-Läsionen im Jahr vor Studienbeginn nicht systematisch erhoben worden seien. Daher wurden vom pU diejenigen Patienten herangezogen, die mindestens 2 Schübe im vorhergehenden Jahr und mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion hatten. Es fehlen demnach insbesondere Angaben zum Teilkriterium „Behinderungsprogression“. Es ist dadurch möglich, dass die in die Teilpopulation der Studie TRANSFORMS eingeschlossenen Patienten einen weniger schweren Verlauf hatten, als es die Zulassung vorgibt. Darüber hinaus schließt der pU nur therapienaive Patienten ein, was von der Zulassung nicht vorgegeben ist. In Anbetracht dessen, dass Angaben zur Behinderungsprogression fehlen, lässt sich durch die Einschränkung auf therapienaive Patienten ggf. eine bessere Abgrenzung der Patienten mit tatsächlich vorliegender rasch fortschreitender schwerer RRMS erzielen, da bei diesen Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung 2 Schübe und 1 Läsion im MRT aufgetreten sein müssen. Auf Basis der so aus der TRANSFORMS-Studie gebildeten Subgruppe erscheint daher insgesamt eine Nutzenbewertung für das Teilgebiet rasch fortschreitende schwere RRMS möglich, die Ergebnisse sind jedoch mit einer höheren Unsicherheit behaftet.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU begründet die Validität der für seine Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte damit, dass sie vom CHMP der EMA als für das Studienziel geeignet angesehen werden. Dies ist grundsätzlich keine ausreichende Begründung für die Validität eines Endpunkts, da in der Nutzenbewertung die Nutzenkriterien gemäß AM-NutzenV zu berücksichtigen sind.

Die Endpunkte Behinderungsprogression und Schübe werden teilweise über die EDSS gemessen. Es fehlt eine formale Validierung dieser Skala. Die Skala ist etabliert, auch wenn sie Schwächen hat [8,10]. Eine Schwäche der EDSS ist beispielsweise die begrenzte Intra- und Interobserver-Reliabilität. Aus diesem Grund empfiehlt die EMA, dass alle möglichen Maßnahmen getroffen werden, die dieses Problem minimieren, wie z. B. ein spezifisches Training der Erheber [8]. Diese Maßnahmen werden gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll für die Studie TRANSFORMS als gegeben angesehen. Vom Institut wird die EDSS als für die Nutzenbewertung relevant angesehen. Der vom pU dargestellte Endpunkt Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression (gemessen mittels EDSS) wird in

der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.3.4). Als weiteren Endpunkt für die Behinderungsprogression stellt der pU die mittlere Änderung auf der EDSS dar. Die EDSS wird allgemein als nicht linear und die einzelnen Schritte auf der EDSS als nicht äquidistant angesehen. Das spiegelt sich auch schon in der Tatsache wider, dass bei geringeren Behinderungen 1 Punkt als Behinderungsprogression angesehen wird, bei stärkerer Behinderung bereits eine Änderung um 0,5 Punkte ausreicht [8,11]. Die Behinderungsprogression ist darüber hinaus auch schon über den Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression und die mittlere Änderung auf der Skala MSFC ausreichend abgebildet. Deshalb wird die mittlere Änderung auf der EDSS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es wird für kontinuierliche Skalen in der Regel gefordert, aus Gründen der Vollständigkeit auch Ergebnisse zu eventuellen Subskalen darzustellen. Der pU hat die Ergebnisse zu den einzelnen Tests der verwendeten Skala MSFC in seiner Bewertung nicht dargestellt. Diese Ergebnisse liegen aber in den beigefügten Zusatzauswertungen der Studie TRANSFORMS vor und wurden für die relevante Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS in der Nutzenbewertung des Instituts dargestellt.

Der pU zieht als Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität den Fragebogen EQ-5D heran und verweist auf eine Validierungspublikation zu Patienten mit Multipler Sklerose [12]. In der genannten Validierungspublikation wird der EQ-5D jedoch nicht als Instrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität validiert, sondern als Health-Utility-Instrument. Dennoch wird der EQ-5D für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert, da er zumindest Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abdeckt.

Zum Aspekt „Nebenwirkungen“ wird neben den übergeordneten Endpunkten (Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse) eine Reihe von spezifischen UEs aufgezählt, die laut pU speziell für Fingolimod oder Immunmodulatoren relevant sind. Diese Aufzählung ist jedoch nicht konsistent mit den im Ergebnisteil tatsächlich berichteten spezifischen UEs, es fehlen die im Ergebnisteil berichteten UEs Lymphopenie, Leukopenie und grippeähnliche Symptome. Das Schadensspektrum für Fingolimod und die zweckmäßige Vergleichstherapie ist über die in Abschnitt 2.4 dieser Bewertung dargestellten Ergebnisse ausreichend abgebildet. Die in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers aufgezählten und im Ergebnisteil des Dossiers berichteten UE Hypertonie, Leberwerterhöhung, Lymphopenie, Leukopenie, Malignität und QT-Zeit-Verlängerung wurden seitens des Instituts nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung).

In Abschnitt 4.2.5.2 erwähnt der pU weitere in den Studien erhobene Skalen, die PRIMUS (patient reported indices in multiple sclerosis) und die U-FIS (unidimensional fatigue impact scale). Zu beiden Skalen stellt der pU keine Ergebnisse dar mit der Begründung, dass diese Instrumente noch nicht etabliert seien. Dass ein Instrument nicht etabliert ist, ist für die

Einschätzung der Relevanz für die Nutzenbewertung zunächst unerheblich. Die U-FIS ist als ein Maß für die Fatigue zu sehen, ein Symptom, das bei Patienten mit multipler Sklerose als wichtig angesehen wird. Der Fragebogen stellt für diesen Endpunkt ein validiertes Messinstrument dar [13]. PRIMUS ist aufgeteilt in 3 Teilbereiche: PRIMUS Symptoms, PRIMUS Activities und PRIMUS QoL. Den Informationen in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 oder in Anhang F, ist nicht zu entnehmen, welche dieser Teilbereiche in der relevanten Studie TRANSFORMS erhoben wurden. Aus dem Studienbericht der Studie TRANSFORMS geht hervor, dass zum einen der PRIMUS QoL und zum anderen der PRIMUS Activities erhoben wurde. Beide Fragebögen können ebenfalls als validiert angesehen werden [14] und stellen somit valide Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PRIMUS QoL) und der Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) dar. Für keines der 3 in der Studie TRANSFORMS erhobenen Instrumente wurden Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS berichtet.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit Glatirameracetat für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).
- Die vom pU vorgelegten Daten für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, sind nicht verwertbar für die vorliegende Nutzenbewertung. Auf eine Bewertung der vom pU für diese Population dargestellten Ergebnisse aus der Studie TRANSFORMS wurde daher verzichtet.
- Der Endpunkt mittlere Änderung auf der EDSS wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
- Die Ergebnisse zum MSFC werden um die Subskalen ergänzt.
- Die unerwünschten Ereignisse Hypertonie, Leberwerterhöhung, Lymphopenie, Leukopenie, Malignität und QT-Zeit-Verlängerung werden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Die Skalen U-FIS, PRIMUS QoL und PRIMUS Activities werden als relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Der pU verweist darauf, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der 2 untersuchten Studien aufgrund unterschiedlicher Komparatoren nicht erfolgen sollte. Diesem Vorgehen kann gefolgt werden.

Sensitivitätsanalysen: Das Dossier enthält an dieser Stelle lediglich eine kurze Ergebnisbeschreibung der in den eingeschlossenen Studien durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Vergleich der Ergebnisse von ITT-Analysen mit denen von PP-Analysen) mit Verweis auf die Studienberichte. Im Ergebnisteil des Dossiers fehlt eine numerische Darstellung der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind aufgrund der geringen Patientenzahlen für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.3.4 dieser Dossierbewertung). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche: Der im Dossier präsentierte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.4.2 dieser Dossierbewertung). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In den folgenden Abschnitten werden jeweils die vom pU dargestellten Ergebnisse zu den folgenden Populationen kommentiert:

- Patienten mit hochaktiver RRMS, keine ausreichende Therapie mit IFN- β
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

2.7.2.3.1 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Fingolimod war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt. Aus der inhaltlichen und formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche zu Fingolimod ergaben sich keine Mängel.

Studienregister

Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Aus der inhaltlichen Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel. Die formale Prüfung der Suche in Studienregistern hat ergeben, dass die für das Studienregister

ClinicalStudyResults.org angegebene Suchsyntax nicht für dieses Studienregister verwendet werden kann. Es ist anzunehmen, dass mit der OR-Verknüpfung das nacheinander folgende Aufrufen der einzelnen Begriffe im Drop-down-Menü gemeint ist.

Konsequenzen und Zusammenfassung: Informationsbeschaffung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde vom Institut eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org, dem ICTRP Search Portal sowie im Firmenregister von Novartis (Clinical Trial Results Database) durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Fingolimod identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Die Darstellung in diesen Abschnitten entspricht den Anforderungen in den Dossievorlagen oder weicht nur ergänzend ab. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Die in den Dossievorlagen geforderte Tabelle zur Studiencharakterisierung (Tabelle 4-8 des Dossiers) enthält keine detaillierte Auflistung der Studienländer. Weiterhin sind nicht alle in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. So fehlt die Angabe zur Fatigue und zu den Aktivitäten des täglichen Lebens. Darüber hinaus werden die Patientenzahlen für die aus Sicht des pU relevanten Teilpopulationen der dargestellten Studien nur zusammengefasst dargestellt und nicht separat für jede Teilpopulation. Ansonsten entsprechen die Angaben den Vorgaben aus der Dossievorlage.

In Tabelle 4-10 des Dossiers ist unter anderem die Anzahl der Schübe in den letzten 2 Jahren angegeben. Die Population der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS ist allerdings charakterisiert über die Anzahl der Schübe im letzten Jahr. Aus diesem Grund wäre primär die Darstellung der mittleren Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn relevant. In Tabelle 4-10 des Dossiers findet sich diese Angabe jedoch nicht. Aus diesem Grund wird diese Angabe in Tabelle 5 dieser Dossierbewertung zusätzlich dargestellt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- In Tabelle 5 wurden die Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens als patientenrelevante Endpunkte in den relevanten Studien ergänzt.

- In Tabelle 5 zur Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation wurde eine Spalte mit der Anzahl der Schübe im letzten Jahr ergänzt, auf die Darstellung des Anteils der Patienten ohne Vorbehandlung wurde verzichtet.

2.7.2.3.3 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2, für die einzelnen Endpunkte in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Im Folgenden wird lediglich die Bewertung der Aspekte des Verzerrungspotenzials der Studie TRANSFORMS kommentiert, da die placebokontrollierte Studie FREEDOMS für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant ist.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist vollständig beschrieben. Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials sollte unter dem Aspekt „Ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ bemerkt werden, dass in der Studie keine Subgruppenanalysen geplant waren. Vor diesem Hintergrund können Ergebnisse zu Subgruppen als möglicherweise ergebnisgesteuert angesehen werden. Dies hat aber für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz, da für die Bewertung bei Patienten mit rasch fortschreitender RRMS keine weiteren Subgruppenanalysen innerhalb dieser Population herangezogen wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist für alle Endpunkte nachvollziehbar mit Ausnahme der folgenden: Bei der Bewertung für die Endpunkte MSFC-z-Score bei der Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS sowie Lebensqualität (EQ-5D) ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %) bzw. dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 %) ist. Vor diesem Hintergrund ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Im Studienbericht der Studie TRANSFORMS wurden weitere für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte identifiziert, die nicht in der Bewertung des pU berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich um Messinstrumente zur Messung der Fatigue (U-FIS), der Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PRIMUS QoL) (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung). Dementsprechend finden sich zu diesen Endpunkten auch keine Angaben in Anhang 4-G des Dossiers und auch keine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. Eine nachträgliche Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte wurde vom Institut dennoch nicht vorgenommen, da im Dossier für die relevante Population der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS keine Daten verfügbar waren.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ist für die Endpunkte MSFC-z-Score (Teilpopulation rasch fortschreitende schwere RRMS) und Lebensqualität (EQ-5D) hoch.

2.7.2.3.4 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Allgemeine Aspekte

Eine Tabelle mit der Matrix der relevanten Endpunkte aus den in die Nutzenbewertung eingehenden Studien ist dargestellt (Tabelle 4-12 des Dossiers). In dieser Tabelle fehlen allerdings Angaben zu verschiedenen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten, so z. B. zur Mortalität. Darüber hinaus fehlen die in den Studien erhobenen und, wie in Abschnitt 2.7.2.2 dieser Dossierbewertung ausgeführt, patientenrelevanten Endpunkte Fatigue und Aktivitäten des täglichen Lebens sowie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Fragebogen PRIMUS QoL.

Ergebnisdarstellung

Es ergeben sich Kritikpunkte zur Ergebnisdarstellung des pU, welche Inkonsistenzen zum Methodikteil des Dossiers betreffen. Dies betrifft die Aufzählung der relevanten UEs, die sich von denen in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers unterscheiden, da dort die UEs Leukopenie, Lymphopenie und, für die aktivkontrollierte Studie, grippeartige Erkrankung nicht aufgeführt sind.

Die Kritikpunkte betreffen zudem die Validität bzw. Relevanz der dargestellten Endpunkte, welche sich anhand des Methodikteils zunächst nicht abschließend bewerten ließ. Im Folgenden werden alle im Dossier (Ergebnisteil) dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Fokussierung der Nutzenbewertung erfolgt eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität auf Endpunktniveau. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden nachfolgend präsentiert. Dabei wird jeweils beschrieben, ob dieser Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht:

- Schübe
 - Jährliche Schubrate: Eingeschlossen.
 - Anteil schubfreier Patienten: Eingeschlossen.
 - Anzahl Schübe nach Schweregrade: Eingeschlossen. Die Betrachtung der Anzahl der Schübe und des Anteils der Patienten ohne Schübe ergab, dass nahezu jeder Schub bei einem anderen Patienten vorkam. Aus diesem Grund erlauben die Ergebnisse zur Anzahl der Schübe nach Schweregrad auch hinreichend sichere Aussagen zum Anteil der Patienten mit Schüben unterschiedlicher Schweregrade.

- Steroidbehandelte Schübe und hospitalisierungspflichtige Schübe: Nicht eingeschlossen. Unterschiedliche Schweregrade von Schüben sind ausreichend über die Anzahl der Schübe nach Schweregrad abgebildet.
- Behinderungsprogression
 - Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression: Eingeschlossen. Eine Behinderungsprogression wird dabei definiert als ein nach 3 Monaten bestätigter Anstieg der EDSS um 1 Punkt (bei einem Ausgangs-EDSS von $< 5,5$) oder ein Anstieg auf der EDSS von mindestens 0,5 Punkten (bei einem Ausgangs-EDSS von $\geq 5,5$). Dieses Progressionskriterium war in der relevanten Studie TRANSFORMS prädefiniert, wie auch von der Zulassungsbehörde gefordert. Der pU macht keine Angaben zur Validität dieses Kriteriums, verweist jedoch auf die Angaben in der entsprechenden Leitlinie der EMA [8], in der eine Erhöhung des EDSS von 1 Punkt (bei einem Ausgangs-EDSS $\leq 5,5$) oder von 0,5 Punkten (bei einem Ausgangs-EDSS von $> 5,5$) als Behinderungsprogression angesehen wird. Das in der Studie TRANSFORMS gewählte Kriterium weicht damit leicht von demjenigen der EMA ab. Die Auswirkung dieser Abweichung auf die Ergebnisse in der Studie wird vom Institut aber als gering angesehen. Das Progressionskriterium wird als etabliert angesehen und in der Nutzenbewertung akzeptiert. Eine Unsicherheit ergibt sich jedoch dadurch, dass sich die in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zum Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression für die relevante Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS nicht in den Unterlagen in Modul 5 wiederfinden. Die entsprechende Seite in den Zusatzauswertungen der Studie TRANSFORMS fehlt. Ein Abgleich der Daten war somit nicht möglich.
 - Mittlere Änderung des EDSS: Nicht eingeschlossen. Der Endpunkt Behinderungsprogression ist über den Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression und die mittlere Änderung auf dem MSFC ausreichend abgebildet. Zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.2.
 - Mittlere Änderung des MSFC: Eingeschlossen. Das MSFC wird vom Institut, wie in Abschnitt 2.7.2.2 ausgeführt, als valide akzeptiert und die Ergebnisse in Ergänzung zum Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dennoch muss beachtet werden, dass es sich um eine komplexe Skala handelt, bei der unklar ist, was ein gewisser Effekt für die Patienten tatsächlich bedeutet. Eine Betrachtung der Relevanz der beobachteten Unterschiede wäre deshalb notwendig gewesen. Diese hat der pU nicht durchgeführt. Da der Effekt für die relevante Teilpopulation nicht statistisch signifikant war, hat dies aber keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EQ-5D: Eingeschlossen.

- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Eingeschlossen.
 - Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: Eingeschlossen.
 - Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse: Eingeschlossen.

Eine Fokussierung der weiteren dargestellten unerwünschten Ereignisse ergibt sich aus der Darstellung im Dossier des pU und den Fachinformationen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen) zu Fingolimod und IFN-β 1a [3,15]:

- Bradykardie / AV-Überleitungsstörungen: Eingeschlossen. Dieser Endpunkt wurde als Konstrukt aus mehreren MedDRA-Preferred-Terms und einem Standardized MedDRA-Query ausgewertet, war jedoch in der Studie TRANSFORMS nicht präspezifiziert. Dieses Konstrukt wird als ausreichend messsicher angesehen, da es den Schadensendpunkt Bradykardie hinreichend sicher abbildet.
- Infektion: Eingeschlossen. Für dieses UE lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und Infestationen“ vor. Diese ist als ausreichend messsicher anzusehen, da es sich bei dieser SOC um eine sogenannte primary SOC handelt, das heißt, dass bei der Klassifizierung von UEs alle mit Infektionen zusammenhängenden Ereignisse dieser SOC zugeordnet werden.
- Hypertonie: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung
- Leberwerterhöhung: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung
- Lymphopenie: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung
- Leukopenie: Nicht eingeschlossen. Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung
- Makulaödem: Eingeschlossen. Dieser Endpunkt wurde über einen einzelnen MedDRA-Preferred-Term ausgewertet. Dieser wird als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten von Makulaödem angesehen.
- Malignität: Nicht eingeschlossen. Kein besonders relevantes Risiko laut Fachinformation.
- QT-Zeit-Verlängerung: Zwar Warnhinweis der Fachinformation, hier jedoch als Surrogat operationalisiert, ohne Angaben zur Validierung
- Grippeartige Erkrankung: Eingeschlossen. Dabei handelt es sich zwar um eine relevante Nebenwirkung von IFN-β, gemäß der Fachinformation zu IFN-β 1a handelt es sich dabei aber um Ereignisse, die tendenziell zu Beginn der Therapie am stärksten ausgeprägt sind und im Laufe der Behandlung an Häufigkeit abnehmen [15]. Weiterhin beruhen die Ergebnisse auf der Auswertung eines einzelnen MedDRA-Preferred-Terms, „Influenza

like illness“. Da grippeähnliche Symptome sehr unspezifisch sind und für eine Reihe von Erkrankungen infrage kommen, ist es möglich, dass nicht alle relevanten Ereignisse unter diesem Preferred Term kodiert wurden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU präsentiert für einige der relevanten Endpunkte Analysen zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung zu Baseline. Aufgrund der geringen Patientenzahlen für die relevante Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS und der sich daraus ergebenden noch geringeren Gruppengrößen für die jeweiligen Subgruppen werden die Analysen jedoch als nicht interpretierbar angesehen. Der pU stellt zwar Ergebnisse zu Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten außer den unerwünschten Ereignissen dar, sieht aber selbst die Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahlen als nicht interpretierbar an.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die dargestellten Subgruppenanalysen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.7.2.4 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

2.7.2.4.1 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Fingolimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, vorlag, wurden zur Identifizierung von für einen indirekten Vergleich relevanten Studien vom pU separate Recherchen durchgeführt nach folgenden Vergleichen:

- IFN- β im aktiven Vergleich: 1a versus 1b
- IFN- β im aktiven Vergleich: 1a i. m. versus 1a s. c.
- IFN- β im Vergleich zu Placebo
- Glatirameracetat im Vergleich zu IFN- β
- Glatirameracetat im Vergleich zu Placebo

Die Mängel, die sich aus der inhaltlichen und formalen Prüfung dieser separaten Recherchen ergaben, werden im Folgenden übergreifend beschrieben.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE, dem Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) sowie der Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) wurden insgesamt nicht mit ausreichender Sensitivität umgesetzt. So wurden z. B. mehrfach in MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) die Suchen mit der Suchzeile (compar* or head or versus or vs).mp sowie in EMBASE mit dem Schlagwort „comparative study“ stark eingeschränkt. Darüber hinaus wurde bei mehreren Recherchen nach der Intervention sowie dem Komparator gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden (z. B. IFN- β 1a AND 1b), was ebenfalls zu einer verringerten Sensitivität führt. Das Cochrane Handbuch [16] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z.B. Studienfilter für RCTs). Zusätzlich dazu wurde zwar vom pU in der Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) nach systematischen Übersichten als zusätzliche Quelle für Primärstudien gesucht, jedoch fehlt der Verweis, ob tatsächlich die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten herangezogen wurden.

Aus der formalen Prüfung der bibliografischen Recherche ergaben sich bei mehreren Suchen rechnerische Inkonsistenzen zu den Trefferzahlen in den jeweiligen Flowcharts sowie zwischen dem Flowchart und der Tabelle des resultierenden Studienpools bzw. der Abbildung des Netzwerks für den indirekten Vergleich. Zum Beispiel sind in Abbildung 4-21 in Modul 4 des Dossiers 5 Referenzen angegeben, die in das Volltextscreening übernommen wurden; rechnerisch ergeben sich jedoch nur 4 Referenzen. Des Weiteren werden im Flowchart (Abbildung 4-21 in Modul 4) 3 Studien mit 3 Publikationen als relevant dargestellt. In den Tabellen 4-52 und 4-53 des Dossiers wurden jedoch nur 2 Studien (INCOMIN sowie Etemadifar 2006) mit je 1 Publikation für den indirekten Vergleich Beta-IFN 1a versus 1b dokumentiert.

Studienregister

Die für die Recherchen im Studienregister ClinicalStudyResults.org angegebene Suchsyntax kann nicht für dieses Studienregister verwendet werden. Es ist anzunehmen, dass mit der OR-Verknüpfung das nacheinander folgende Aufrufen der einzelnen Begriffe im Drop-down-Menü gemeint ist. Es findet sich darüber hinaus in der Suche des pU im Studienregister ICTRP Search Portal zum Vergleich IFN- β 1a vs. IFN- β 1b ein Syntaxfehler. Hier wurde eine „%-Trunkierung verwendet, laut „Search Tips“ des Herstellers soll jedoch als Trunkierungszeichen ein „*“ genutzt werden. Eine Überprüfung des Instituts lässt vermuten, dass der Fehler keine Auswirkungen auf die Trefferzahlen hatte.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Die oben beschriebenen Mängel haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich nicht vollständig ist. Trotz dieser Mängel wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools seitens des Instituts

verzichtet, da bereits die Formulierung der Fragestellung (siehe Abschnitt 2.7.2.1) nicht adäquat war und der indirekte Vergleich aufgrund der untersuchten Population für die Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Die Darstellung in diesen Abschnitten entspricht der in den Dossievorlagen oder weicht nur ergänzend ab. Der in Abschnitt 4.2.3.1.1 des Dossiers dargestellte resultierende Studienpool wird jedoch als für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar angesehen (siehe dazu nachfolgenden Abschnitt).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind nicht relevant für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.2 Studiendesign und Population, Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3, für die einzelnen Endpunkte in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.4 sowie in Anhang 4-F und 4-G des Dossiers.

Für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Therapie mit IFN- β erhalten haben, lagen keine direkt vergleichenden Studien zum Vergleich zwischen Fingolimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat vor. Aus diesem Grund hat der pU einen indirekten Vergleich über verschiedene Brückenkomparatoren (IFN- β 1a, IFN- β 1b oder Placebo) angestellt.

Bedingung für den Einschluss sind gemäß Zulassung eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β sowie eine hohe Krankheitsaktivität. Da aber keine Studien gefunden wurden, die diesen Anforderungen genügen, hat der pU sein Einschlusskriterium für die Population auf alle Patienten mit RRMS erweitert. Diesem Vorgehen folgt das Institut nicht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung). Dadurch werden vom pU auch Studien als relevant für die Nutzenbewertung angesehen, die Patienten mit einer geringeren Krankheitsaktivität oder ohne eine Vorbehandlung mit IFN- β einschließen. Dies kann zur Folge haben, dass sich die in den Studien untersuchte Population deutlich von der relevanten Population unterscheidet.

Die hohe Krankheitsaktivität ist gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet folgendermaßen definiert:

- Mindestens 1 Schub pro Jahr und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion
- Im Vergleich zum Vorjahr unveränderte oder vermehrte Schubrate oder anhaltend schwere Schübe

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Einschlusskriterien und die Patientencharakteristika der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien.

Tabelle 12: Überblick über die Einschlusskriterien und die Patientencharakteristika der vom pU in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Studie	Interventionen	Einschlusskriterien	
Placebokontrolliert			
FREEDOMS [17]	FIN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS $\leq 5,5$ ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung in der Studie: IFN-β: ca. 30 % der Patienten; behandlungsnaive Patienten: ca. 60 %
MSCRG [18]	IFN- β 1a i .m.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 1,0 bis 3,5 ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 3 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine IFN-β-Vorbehandlung
Johnson 1995 [19]	GLA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,0 ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine immunsuppressive Therapie vor der Studie
IFNB Multiple Sclerosis Study Group [20]	IFN- β 1b s. c.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,5 ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Vorbehandlung mit Azathioprin oder Cyclophosphamid vor der Studie^a
PRISMS [21]	IFN- β 1a s. c.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,0 ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine IFN-β-Vorbehandlung
Bornstein 1987 [22]	GLA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS ≤ 6 ▪ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Angaben zur Vorbehandlung^a

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Überblick über die Einschlusskriterien und die Patientencharakteristika der vom pU in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Interventionen	Einschlusskriterien	
		Krankheitsaktivität	Vorbehandlung
Aktivkontrolliert			
TRANSFORMS [23]	FIN vs. IFN- β 1a i. m.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS \leq 5,5 ▪ \geq 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung in der Studie: IFN-β: ca. 50 % der Patienten; behandlungsnaive Patienten: ca. 45 %
EVIDENCE [24]	IFN- β 1a s. c. vs. IFN- β 1a i. m.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq 2 Schübe in den letzten 2 Jahren ▪ Keine IFN-β-Vorbehandlung
INCOMIN [25]	IFN- β 1a i. m. vs. IFN- β 1b s. c.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 1 bis 3,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq 2 Schübe in den letzten 2 Jahren ▪ Keine IFN-β-Vorbehandlung
BEYOND [26]	IFN- β 1b s. c. vs. GLA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,0 ▪ \geq 1 Schub im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsnaiv
BECOME [27]	IFN- β 1b s. c. vs. GLA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS oder KIS ▪ EDSS 0 bis 5,5 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsnaiv
REGARD [28]	IFN- β 1a s. c. vs. GLA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS 0 bis 5,5 ▪ \geq 1 Schub im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine IFN-β-Vorbehandlung
Etemadifar 2006 [29]	IFN- β 1a s. c. vs. IFN- β 1a i. m. vs. IFN- β 1b s. c.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RRMS ▪ EDSS \leq 5 ▪ \geq 2 Schübe in den letzten 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Angaben zur Vorbehandlung
<p>a: Zur Zeit der Studiendurchführung war noch kein IFN-β-Präparat verfügbar. EDSS: Expanded Disability Status Scale; FIN: Fingolimod; GLA: Glatirameracetat; IFN: Interferon; i. m.: intramuscular; KIS: klinisch isoliertes Syndrom; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose); s. c.: subkutan</p>			

Insgesamt hat der pU 13 Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Hinsichtlich der Krankheitsaktivität der in die Studien eingeschlossenen Patienten sind die Informationen in den Publikationen der Studien nicht ausreichend. Bezüglich der jährlichen Schubrate vor Studieneinschluss entsprechen die Einschlusskriterien der Studien in den meisten Fällen den Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität gemäß Zulassung. Für 3 Studien gibt es jedoch keine Angaben zur geforderten Schubrate für die eingeschlossenen Patienten. In der Studie BECOME wurden neben Patienten mit RRMS auch Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom, einer Vorstufe der RRMS, eingeschlossen. Der Anteil dieser Patienten liegt in der Studie bei ca. 19 % [27]. Für mehrere Studien ist also zumindest unklar, ob nicht zu einem

nicht unerheblichen Anteil Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Krankheitsaktivität geringer war als gemäß Zulassung gefordert.

In 10 dieser Studien wurden darüber hinaus ausschließlich behandlungsnaive Patienten bzw. nicht mit IFN- β vorbehandelte Patienten eingeschlossen oder eine Vorbehandlung mit IFN- β war ausdrücklich ausgeschlossen. Für eine (im Vergleich zu den anderen Studien sehr kleine) Studie gab es keine Angaben zur Vorbehandlung der Patienten. Lediglich in die beiden vom pU durchgeführten Studien FREEDOMS und TRANSFORMS wurden auch Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN- β eingeschlossen. Bei diesen beiden Studien wurde aber vom pU jeweils die gesamte Studienpopulation in den indirekten Vergleich eingeschlossen, obwohl zum Beispiel in der Studie FREEDOMS lediglich maximal ein Viertel der Patienten mit IFN- β vorbehandelt war und die Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität erfüllt. Für die Studie TRANSFORMS beträgt dieser Anteil maximal ca. 49 %. Der Anteil der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, ist dementsprechend eventuell noch geringer.

In fast allen Studien unterscheidet sich die in den Studien untersuchte Population also maßgeblich von der für die Fragestellung relevanten Population. Der pU führt an keiner Stelle im Dossier den Nachweis, dass die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien für die Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, relevant sind. Er verweist lediglich darauf, dass es sich um die bestverfügbare Evidenz für diese Fragestellung handle. Wie in Abschnitt 2.7.2.8.1 beschrieben, ist dieses Argument aber nicht ausreichend. Es ist darüber hinaus aber auch nicht plausibel, dass die dargestellten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung verwertbar sind, da Patienten, die bereits mindestens 1 Jahr mit einem IFN- β behandelt wurden, eine andere Ausgangssituation haben als behandlungsnaive Patienten.

Aus diesem Grund standen für den Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat für diese Population keine verwertbaren Studien zur Verfügung. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Population deshalb nicht belegt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Ergebnisse aus den Studien zum indirekten Vergleich zwischen Fingolimod und Glatirameracetat werden als nicht verwertbar für die vorliegende Nutzenbewertung angesehen. Auf eine Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs sowie auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Ergebnisse der vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien wurde deshalb verzichtet.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.6 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.7 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.7.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [30].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers weicht von diesen Methoden ab. Der pU sieht alle eingeschlossenen Studien aufgrund ihrer Evidenzstufe, der eingeschlossenen Populationen, der Studiendauer und der untersuchten Endpunkte als valide und relevant für die Bewertung an. Dem kann das Institut nur für die in der Studie TRANSFORMS untersuchte Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS folgen. Für die Patienten, die mit IFN- β vorbehandelt waren (vollständig oder nicht vollständig), liefern die eingeschlossenen Studien aufgrund der in die Studien eingeschlossenen Patientengruppen keine verwertbaren Daten (siehe dazu die Abschnitte 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2 dieser Dossierbewertung).

Auch den indirekten Vergleich sieht der pU als valide an, da er aufgrund des Fehlens von direkten Vergleichsstudien zwischen Fingolimod und Glatirameracetat die bestverfügbare Evidenz darstelle. Auf eine mögliche Einschränkung der Aussagekraft durch den indirekten Vergleich geht der pU an dieser Stelle nicht ein. Im Gegensatz dazu erklärt der pU im Ergebnisteil allerdings (Abschnitte 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.1.4 des Dossiers), dass die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich für die gemäß zugelassener Indikation infrage kommenden Patienten nur mäßig aussagekräftig seien. Diese Einschränkung der Aussagekraft wird in Abschnitt 4.4.1 nicht mehr aufgegriffen. Ein indirekter Vergleich ist im Vergleich zu einem direkten Vergleich mit einer höheren Unsicherheit behaftet, die sich in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens abbilden würde. In diesem Fall kommt noch hinzu, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien die relevante Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, aufgrund der fehlenden Vorbehandlung der Patienten nicht abbilden, wie in Abschnitt 2.7.2.4.2 näher erläutert. Von daher kann der Einschätzung des pU hinsichtlich der Aussagekraft des indirekten Vergleichs nicht gefolgt werden.

Der Einschätzung des pU hinsichtlich der Validität der herangezogenen Endpunkte kann gefolgt werden. Trotzdem muss betont werden, dass patientenrelevante Endpunkte, die in der relevanten Studie TRANSFORMS erhoben wurden, teilweise nicht in der Nutzenbewertung des pU berücksichtigt wurden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus den Daten, die für den Vergleich von Fingolimod und IFN- β 1a bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS berücksichtigt wurden, ist möglich. Auf der Basis dieser einzelnen Studie ist maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.
- Für den Vergleich von Fingolimod und Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, sowie für den Vergleich von Fingolimod und IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, legt der pU keine verwertbaren Daten vor, sodass für diese Populationen ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.7.2.7.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für alle 3 relevanten Teilpopulationen des zugelassenen Anwendungsgebiets.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.1 bis 2.7.2.4) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden.

Die Nutzenbewertung zieht Daten zu den u. g. Indikationen und der jeweils zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie heran:

- Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β ; zweckmäßige Vergleichstherapie Glatirameracetat. Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor. Der vom pU präsentierte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar und wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
- Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β ; zweckmäßige Vergleichstherapie IFN- β 1a. Es liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten für diese Population vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht verwertbar und werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS; zweckmäßige Vergleichstherapie IFN-β 1a. Für diese Population werden die Daten der entsprechenden Teilpopulation der Studie TRANSFORMS herangezogen. Abschnitt 2.4 präsentiert die Beleglage hierzu.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.8 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.8.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Die Begründung des pU für die Vorlage des indirekten Vergleichs (keine direkte Evidenz verfügbar) ist zwar nachvollziehbar, die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien bilden aufgrund der fehlenden Vorbehandlung der Patienten jedoch nicht die relevante Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben, ab und können die relevante Fragestellung daher nicht beantworten. Der pU bezeichnet den indirekten Vergleich mit den eingeschlossenen Studien als die bestverfügbare Evidenz. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass jede Evidenz – sowohl eine bestverfügbare als auch eine für eine Fragestellung bestmögliche Evidenz – grundsätzlich dazu geeignet sein muss, die jeweilige Fragestellung zu beantworten. Ist dies nicht gegeben, ist auch die vermeintlich bestverfügbare Evidenz für eine Fragestellung irrelevant. Dies ist bei dem vom pU präsentierten indirekten Vergleich der Fall (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2). Die gleichen Überlegungen würden auch beim Vorliegen von direkten Vergleichsstudien gelten.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Der vom pU präsentierte indirekte Vergleich zwischen Fingolimod und Glatirameracetat wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.7.2.8.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen herangezogen.

2.7.2.8.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.8.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Es wurden keine Surrogatendpunkte untersucht. Daraus ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Allgemeine Anmerkungen

Der pU sieht im Gefolge des Beratungsgesprächs beim G-BA für die Vergleichstherapie eine Einteilung in 3 Patientengruppen vor. „Für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr dauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben“ (als Anwendungsgebiet a, Gruppe 1 gekennzeichnet), wird Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgesehen. „Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta-Interferonen erhalten haben“ (als Anwendungsgebiet a, Gruppe 2 gekennzeichnet), wird genauso wie für die Gruppe, die eine rasch fortschreitende schwere MS vom Typ RRMS hat (als Anwendungsgebiet b gekennzeichnet), Beta-Interferon 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgesehen. Die Operationalisierung bzw. der Sprachgebrauch für die Gruppe a2 ist aus Sicht des Instituts nicht angemessen, da der pU zum Teil von Non-Compliance spricht. Das Kriterium für eine ausreichende Therapie müsste anders als über die Compliance der Betroffenen definiert werden.

3.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt 3 Subtypen der MS, die schubförmig remittierende Form (RRMS), die primär und die sekundär progrediente Form (PPMS, SPMS). Der pU ist in den Angaben zur Verteilung der 3 Formen auf Seite 14 etwas unscharf.

Der pU übernimmt die Ausführungen zur Zielpopulation aus der entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformation. Der pU definiert auf dieser Basis die beiden Behandlungsgruppen als Personen mit rasch fortschreitender schwerer (hochaktiver) RRMS, also als Teilkollektiv der Personen mit RRMS, und als Personen, die als Non-Responder unter Beta-Interferon gelten müssen. Für letztere Gruppe ist mit dem G-BA eine Unterteilung vereinbart worden in die Gruppe derjenigen, die nicht vollständig auf eine IFN- β -Therapie angesprochen haben, und derjenigen, die noch keine ausreichende IFN- β -Therapie erhalten haben.

Der pU führt weiterhin aus, dass die von ihm als Teilkollektiv der Personen mit RRMS vorgesehene Patientengruppe nicht medizinisch aus der Fachliteratur ableitbar sei, sondern sich aus der Indikation von Fingolimod ergebe. Dieses Teilkollektiv wird durch 2 Bedingungen charakterisiert: Zum einen wird eine Anzahl von Schüben mit Behinderungsprogression und zum anderen das Vorliegen von Kriterien in bildgebenden Verfahren gefordert.

Angaben zur Progression der RRMS zur SPMS, die der pU heranzieht, sind entweder in dem zitierten Dokument nicht weiter belegt [31] oder nicht zu finden [32]. Es handelt sich hier vermutlich um ein falsches Zitat, da die entsprechende Angabe nicht in Compston und Coles 2002 [32] wiederzufinden ist, sondern in Flachenecker 2008 [33].

Der pU weist darüber hinaus auf eine erhöhte Mortalität und Morbidität hin und belegt dies mit dem dänischen und dem deutschen MS-Register. Weiterhin werden Effekte auf die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit dargestellt.

3.1.3 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf ergibt sich aus Sicht des pU daraus, dass die vorhandenen Therapiemöglichkeiten derzeit noch wenig modulierend auf den Verlauf der Krankheit und die Symptome einwirken. Weiterhin bestehe Bedarf vonseiten der Betroffenen, dass die Therapiealternativen sicherer und anwendungsfreundlicher würden, z. B. über eine orale Einnahme.

Der pU argumentiert mit einer Befragung von Neurologen, die unterschiedliche Arzneimittel nach ihrem krankheitsmodifizierenden Effekt bewerteten. Dies kann als Begründung nicht ausreichen. Hier müsste außerdem auf die Evidenz zu den anderen Alternativen eingegangen werden.

3.1.4 Prävalenz und Inzidenz

Der pU legt in Tabelle 3-9 und auf den Seiten 38 bis 40 eine Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der MS bzw. der Erstmanifestation der RRMS in Deutschland vor. In Tabelle 3-10 werden keine neuen Informationen präsentiert; die Werte aus Tabelle 3-9 werden übernommen und als Prävalenz und Inzidenz auf 100 000 Personen bezogen.

Im Folgenden wird auf Inkonsistenzen bzw. Mängel in der Tabelle 3-9 hingewiesen. Dort wird auf Zahlen aus Flachenecker et al. (2008) [33] zum Anteil der Personen mit RRMS und zum Anteil der Personen mit rascher Progression aus dem deutschen MS-Register hingewiesen. Die Daten haben allerdings das Problem, dass die Differenz zwischen den erwarteten, den gelieferten und den dann ausgewerteten Datensätzen 2007 über 50 % beträgt (12 027 erwartet, 6178 geliefert und 5760 ausgewertet für 2007). Somit müssen die Werte mit großer Vorsicht betrachtet werden; nach dem allgemeinen wissenschaftlichen Standard der Bewertung von epidemiologischen Registern würde man bei diesem Grad von Vollständigkeit nicht auf die Daten rekurren.

Im weiteren Verlauf ist kritisch anzumerken, dass der pU Daten aus sehr unterschiedlichen Quellen nutzt und zusammenführt. So rekurriert der pU auf Zahlen aus Flachenecker (2008) [33], um damit Anteile einer methodisch völlig anders erhobenen Zahl aus dem Jahr 2000 auszuweisen. Im nächsten Schritt (Zeile 3 von Tabelle 3-9) wird aus der Publikation von Mäurer et al. (2010) [34] der Anteil der immunmodulatorisch Behandelten an allen Personen

mit RRMS herangezogen, wie er sich auf Basis einer Erhebung in Schwerpunktpraxen und -zentren darstellt.

Insgesamt werden weder die Limitationen der unterschiedlichen Publikationen sowie des Verfahrens der Zusammenführung der Zahlen aus völlig unterschiedlichen Publikationen noch die Unsicherheit der Zahlen diskutiert. Allerdings plausibilisiert der pU seine Angaben durch einen Vergleich mit anderen Erhebungen, die die Gesamtzahl an Personen mit MS in Deutschland in einem Korridor von 120 000 bis 140 000 Erkrankten veranschlagen.

Die Größe der Zielpopulation bewegt sich dem pU nach im Bereich von 11 004 bis 12 900. Trotz eines Rechenfehlers wird dann die GKV-Zielpopulation mit 9573 bis 11 170 Patienten richtig ausgewiesen. Der pU mutmaßt über seine Zahlen, dass aufgrund der erhöhten Aufmerksamkeit, die der MS mit den zu erwartenden oralen Therapieformen geschenkt wird, die Zahl der diagnostizierten Personen ansteigen könne.

Im Einzelnen sieht das Institut folgende Probleme in den vom pU verwendeten Quellen:

In der Publikation von Hein und Hopfenmüller [35] heißt es: „Die Rücklaufquote bei niedergelassenen Neurologen und Nervenärzten betrug 18,5 % (724 von 3913), die der Krankenhäuser 36,1 % (211 von 585)“ (S. 290). Damit sind die Zahlen wenig valide bzw. die Unsicherheit müsste dargestellt und diskutiert werden. Weiterhin bleibt unklar, wieso der pU die Zahl von 43 000-RRMS Personen aus dieser Publikation nicht weiter diskutiert, wenn er sich ansonsten auf diese Daten verlässt. Außerdem wurde der Artikel von Hein und Hopfenmüller [35] im Jahr 2000 publiziert. Es müsste begründet werden, warum eine damalige Prävalenz als eine aktuelle angesehen werden kann. Weiterhin räumt der pU korrekt ein (S. 40 Modul 3), dass „eine Unterschätzung der Prävalenz durch methodische Probleme in epidemiologischen Erfassungen ursächlich sein“ könne.

In der Publikation von Mäurer et al. [34] wird behauptet, auf Basis von 488 Praxen bzw. Einrichtungen, die Patienten mit MS behandeln, hochrechnen zu können, dass etwa 24 % der mit einem Beta-Interferon Behandelten nicht ausreichend behandelt sind. Aus der Publikation geht nur hervor, dass insgesamt 33,6 % der Behandelten einen oder mehr Schübe in den letzten 12 Monaten erlitten haben. Aus dieser Gruppe wiederum liegt nur für einen Teil eine radiologische Untersuchung vor. Wenn man die Teilmenge derjenigen Personen nimmt, für die zugleich die Bedingungen, mindestens 1 Schub und 9 T2-Läsionen oder eine Gadolinium anreichernde Läsion gehabt zu haben, erfüllt sind, reduziert sich die Zahl der Behandelten auf 18,3 %. Außerdem bleibt unklar, wie repräsentativ die Auswahl der Einrichtungen in Mäurer et al. [34] ist, da in den Methoden nur die Gesamtzahl der eingeschlossenen Einrichtungen genannt wird, aber nicht als Anteil an allen Einrichtungen und Praxen, die Personen mit MS behandeln.

Ebenfalls fragwürdig ist der Wert von 14,9 % der Personen mit RRMS, die nicht behandelt eine rasche Progression erleiden, da die Publikation von Flachendecker et al. [33], wie oben dargelegt, eine Rate der gelieferten Daten von knapp über 50 % hat.

In diesem Zusammenhang ist auch unklar, wie die Publikation von Tan et al. (2011) [36] herangezogen werden kann, um sogenannte therapietreue gegenüber nicht therapietreuen Personen abzugrenzen. Es handelt sich um eine Untersuchung aus dem US-amerikanischen Kontext. Deren Übertragbarkeit müsste zunächst eingeschätzt und kritisch diskutiert werden. Außerdem bleibt in der Untersuchung der MS-Typ mangels der Daten unberücksichtigt, aber das Ergebnis dieser Untersuchung wird im Dossier auf die RRMS angewandt.

In der Gesamtschau ergibt sich folgende Bewertung: Der pU führt aus unterschiedlichen Quellen kommende Daten zu den von ihm angegebenen Patientengruppen zusammen. Er kommentiert selbst, dass es sich nur um eine „grobe Schätzung“ handeln könne, „da die Grundgesamtheit an MS-erkrankten Patienten in Deutschland nicht bekannt ist, bleibt eine Abschätzung der gemäß Zulassung infrage kommenden Anzahl der GKV-Patienten (...) sehr vage“. Hier wäre es wünschenswert, die Unsicherheit über Sensitivitätsanalysen oder verschiedene Szenarien zu quantifizieren.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben, da es widersprüchliche Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz gibt, „von einer nicht bezifferten Steigerung bis zu einer Tendenz zum Rückgang“. Andererseits stellt der pU Überlegungen an, dass eine vermehrte Diagnosestellung zu vermuten sei (S. 40 Modul 3). Insgesamt scheinen jedoch eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz plausibel zu sein.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der letzte Schritt, den GKV-Anteil unter den Versicherten zu bestimmen, ist mathematisch zwar richtig, aber auch hier ist es möglich, dass der Anteil der GKV-Patienten höher sein könnte, da gerade Personen in einem Alter betroffen sind, die bei höheren Einkommen und völliger Gesundheit in die PKV hätten wechseln können.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Angabe des pU wahrscheinlich innerhalb eines auf Basis der unsicheren Datenlage in Deutschland möglichen Korridors von zu behandelnden Patienten liegt. Der pU hat aber die methodischen Schwächen und die sich daraus ergebende Unsicherheit nur unzureichend dargestellt und diskutiert.

3.1.5 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der Ausführungen im vorherigen Abschnitt rechnet das Institut mit einer Gesamtzahl von 120 000 bis 140 000 Personen mit MS in Deutschland. Zwar können valide Angaben zu den 3 Subgruppen im Indikationsgebiet auf Basis der im Dossier verfügbaren

Daten nicht gemacht werden, das Institut führt dennoch eine Berechnung zur GKV-Zielpopulation durch (vgl. Tabelle 13 in Abschnitt 5.3).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Allgemeine Anmerkungen

Der pU hat die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA folgendermaßen konkretisiert: Für die Patientenkollektive a2 und b wurde jeweils Beta-Interferon (IFN- β) 1a oder 1b als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [4]. Auf Grundlage von Verordnungszahlen und der zur Verfügung stehenden Evidenz wählt der pU das Präparat Avonex®, ein Beta-Interferon 1a, als zweckmäßige Vergleichstherapie und berechnet auch nur für diese Therapie die Kosten.

3.2.2 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden nachvollziehbar auf Grundlage der Fachinformationen dargestellt.

3.2.3 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch in DDDs ist nachvollziehbar dargestellt. Die zugrundeliegenden DDDs werden angegeben. Da für Fingolimod derzeit noch keine DDD vorliegt, wurde die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis zugrunde gelegt.

3.2.4 Kosten

Dargestellt werden die Preise der deutschen Originalpräparate für verschiedene Darreichungsformen. Die Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird nachvollziehbar beschrieben.

3.2.5 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die zusätzlichen Leistungen werden laut Fach- und Gebrauchsinformation angegeben. Im Einzelnen werden folgende Probleme beispielhaft erläutert:

Gemäß Fach- und Gebrauchsinformation von Interferon- β 1a [15] wird vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen. Der pU nimmt Paracetamol beispielhaft als ein Antipyretikum an, was nachvollziehbar ist. Er gibt für jede Einnahme von Paracetamol 0,49 € an. Es bleibt jedoch unklar, wie dieser Preis zustande kommt. Da die genaue Dosis nicht genannt wird, geht das Institut von einer Tagesdosis von 3 g (DDD) aus. Aus der Lauer-Taxe

wird die wirtschaftlichste Packung mit 20 Tabletten zu 500 mg mit einem Preis von 1,27 € nach Abzug von Rabatten entnommen (Stand: 15.11.11). Daraus folgt, dass eine Tagesdosis 0,38 € kostet.

Außerdem ist nicht von einer regelhaften Gabe des Antipyretikums bei der wöchentlichen Injektion von Interferon-β 1a auszugehen, da die Fachinformation dies nur empfiehlt und darüber hinaus davon ausgeht, dass dies nur in den ersten Behandlungsmonaten der Fall ist. Daher sieht das Institut die regelhafte Gabe über die gesamte Behandlungsdauer nicht als gegeben, wie der pU behauptet.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung zieht der pU ausschließlich die Pauschale für Augenärzte heran. Der pU sollte zumindest erwähnen, dass es für Patienten mit Diabetes mellitus und mit anamnestisch bekannter Uveitis ein erhöhtes Risiko für ein Makulaödem gibt; in diesen Fällen wäre eine ergänzende Ophthalmoskopie (EBM-Ziffer 06333, 145 Punkte) indiziert. So ist der pU selbst z. B. für die Gruppe der Schwangeren und im Falle eines negativen Testergebnisses auf VZV vorgegangen.

3.2.6 Jahrestherapiekosten

Der pU nimmt an, dass die Patienten mit Herzerkrankung bei der Anwendung von Fingolimod bzw. Glatirameracetat 1-mal bzw. 4-mal untersucht werden. Der pU macht Angaben zum Patientenkreis, was dazu führt, dass die Jahrestherapiekosten bei den beiden Therapien, insbesondere bei Glatirameracetat, überschätzt werden. Ebenso müsste bei Glatirameracetat die Nierenfunktion nur bei den Personen überprüft werden, die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wohingegen der pU dies für die gesamte Population ansetzt, die mit Glatirameracetat behandelt wird.

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass 90 % der GKV-Patienten, die er zuvor berechnet hat, auf Fingolimod umgestellt werden, da die orale Einnahme bevorzugt wird. Wie der pU richtig einräumt, gilt ein Unsicherheitsbereich von einigen Prozentpunkten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Zahl für die Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Das Institut hält auf Basis der vorhandenen Daten ca. 1265 bis 2694 Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b) per annum für eine realistische Spanne.

Insgesamt sind aus Sicht des Instituts die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Fingolimod, Glatirameracetat und für IFN-β-1a angemessen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilern dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers den Wirkmechanismus von Fingolimod und denjenigen der Vergleichstherapien IFN- β und Glatirameracetat, auch in Abgrenzung zueinander. Es fehlen jedoch Angaben zum Wirkmechanismus weiterer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet (z. B. Natalizumab).

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU nennt das für Fingolimod in Deutschland gültige Anwendungsgebiet sowie die Anwendungsgebiete der internationalen Zulassungen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Ausführungen des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung sind nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fingolimod 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
- 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

In der nachfolgenden Tabelle 13 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Fingolimod dargestellt.

Tabelle 13: Zusammenfassung – Fingolimod: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Therapie mit IFN-β	Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit IFN-β	IFN-β 1a i. m.	Zusatznutzen nicht belegt
3	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	IFN-β 1a i. m.	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod

IFN: Interferon; i. m.: intramuskulär; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angaben zur Zielpopulation sind aus Sicht des Instituts mit großer Unsicherheit behaftet. Eine Spannweite zur jeweiligen therapeutischen Subgruppe wird vom pU nicht angegeben.

Das Institut hat keine anderen Angaben als der pU, außer für die Gesamtzahl der Patienten mit MS, um die Berechnung des pU nachzuvollziehen. Das Institut nimmt an, dass bei jedem Rechenschritt eine Unsicherheit von +/- 10 % zu berücksichtigen ist. Auf Grundlage der Spanne von 120 000 bis 140 000 Patienten mit MS in Deutschland ergeben sich daher die folgenden Spannen für die 3 vom pU bezeichneten Patientengruppen:

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU	Kommentar des Instituts
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	4288	2491 bis 7925
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	3682	2138 bis 6804
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	1764	1265 bis 2694
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zwar gibt es Mängel in der Darstellung der Jahrestherapiekosten, die Schätzungen pro Patient und Jahr sind jedoch insgesamt angemessen und korrekt.

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	26 817,61 €	Im Großen und Ganzen sind die Jahrestherapiekosten pro Patient aus Sicht des Instituts angemessen und korrekt angegeben.
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)		17 258,09 €	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	26 817,62 €	
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)		18 496,03 €	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	26 817,64 €	
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)		18 496,03 €	
IFN: Interferon; i. m.: intramuscular; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„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.“*

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 23.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-04-15-D-004 [unveröffentlicht]. 2011.
5. Biogen Idec. TSYABRI 300 mg: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 29.12.2011]. URL: www.fachinfo.de.
6. European Medicines Agency. Gilenya: assessment report [online]. 17.11.2006 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58(6): 840-846.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf.
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
10. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999; 122(Pt 5): 871-882.
11. Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2006; 59(2): 344-352.

12. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(1): 58-63.
13. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Mult Scler* 2009; 15(10): 1228-1238.
14. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Eckert BJ. The development of patient-reported outcome indices for multiple sclerosis (PRIMUS). *Mult Scler* 2009; 15(9): 1092-1102.
15. Biogen Idec. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 11.03.2011]. URL: www.fachinfo.de.
16. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
17. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387-401.
18. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-294.
19. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268-1276.
20. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis; I: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4): 655-661.
21. Prisms Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-1504.
22. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317(7): 408-414.
23. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-415.

24. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-1506.
25. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453-1460.
26. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889-897.
27. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976-1983.
28. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903-914.
29. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5): 283-287.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011].
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
31. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose [online]. 2008 [Zugriff: 23.03.2011].
URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf.
32. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-1231.
33. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D et al. Multiple Sclerosis Registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(7): 113-119.
34. Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2010; 18(8): 1036-1045.

35. Hein T, Hopfenmuller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. Nervenarzt 2000; 71(4): 288-294.

36. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. Adv Ther 2011; 28(1): 51-61.

Anhang A – Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS

Um einen Eindruck von den Studienergebnissen zu erhalten, werden nachfolgend ergänzend die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten für die Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS dargestellt, soweit sie aus Modul 4 des Dossiers verfügbar waren. Diese Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, wie in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung beschrieben. Aus diesem Grund erfolgte auch keine Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für die Gesamtpopulation.

Im Vergleich zu IFN- β zeigte sich unter Fingolimod sowohl eine statistisch signifikant reduzierte Schubrate als auch ein statistisch signifikant geringerer Anteil schubfreier Patienten. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigte sich bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und bei grippeähnlichen Symptomen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod. Bei den Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und auch weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant.

Aufgrund der sehr heterogenen Gruppe der eingeschlossenen Patienten mit RRMS sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation in der Studie TRANSFORMS jedoch nur schwer interpretierbar. Auf der einen Seite wurden etwa zur Hälfte therapienaive Patienten eingeschlossen. Auf der anderen Seite wurden in diese Studie zum Vergleich Fingolimod vs. IFN- β aber auch Patienten eingeschlossen, die bereits langjährig mit IFN- β vorbehandelt waren und eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Dem wird in der Nutzenbewertung Rechnung getragen: zum einen durch die Festlegung einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie als IFN- β für einen Teil der Patienten, zum anderen aber auch durch die Aufteilung der Patienten in verschiedene Patientengruppen.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN- β 1a, Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS

Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg		IFN- β 1a		Fingolimod vs. IFN- β 1a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Todesfälle	429	0 (0)	431	0 (0)	n. b.	n. b.
Morbidität						
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Jährliche Schubrate ^a	429	0,161 [0,122; 0,212]	431	0,331 [0,262; 0,417]	0,484 [0,367; 0,639]	< 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS (Fortsetzung)

Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a	
	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Anteil schubfreier Patienten (%)	429	82,6 [79,02; 86,27]	431	69,3 [64,84; 73,76]	0,52 [0,39; 0,69]	< 0,001
	N	Anzahl Schübe	N	Anzahl Schübe	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Anzahl Schübe nach Schweregrad	429	Mild: 31 Mittel: 48 Schwer: 10	431	Mild: 44 Mittel: 105 Schwer: 30	k. A.	0,166 ^c
	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	N	KM-Schätzer ^b [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Anteil Patienten ohne Behinderungsprogression (%)	429	94,1 [91,82; 96,33]	431	92,1 [89,45; 94,66]	0,71 [0,42; 1,21]	0,209
	N	Mittlere Änderung (SD)	N	Mittlere Änderung (SD)	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
MSFC-z-Score Änderung ^d	383	0,04 (0,021) ^e	366	-0,03 (0,025) ^e	k. A.	0,025
MSFC-Subskalen	Daten nur in Modul 5 verfügbar.					
Fatigue (mittels U-FIS)	Daten nur in Modul 5 verfügbar.					
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS activities)	Daten nur in Modul 5 verfügbar.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EQ-5D (Index)	374	0,01 (0,009) ^e	357	-0,00 (0,010) ^e	k. A.	0,100
EQ-5D (VAS)	375	1,89 (0,764) ^e	354	0,63 (0,774) ^e	k. A.	0,257
PRIMUS-QoL	Daten nur in Modul 5 verfügbar.					
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Nebenwirkungen						
UE	429	369 (86,0)	431	395 (91,6)	0,94 [0,89; 0,98]	k. A.
SUE	429	30 (7,0)	431	24 (5,6)	1,26 [0,75; 2,11]	k. A.
Abbruch wegen UE	429	24 (5,6)	431	16 (3,7)	1,51 [0,81; 2,80]	k. A.
Grippeähnliche Symptome	429	15 (3,5)	431	159 (36,9)	0,09 [0,06; 0,16]	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod vs. IFN-β 1a, Gesamtpopulation der Studie TRANSFORMS (Fortsetzung)

Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a	
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Bradykardie / AV-Überleitungsstörungen ^f	429	15 (3,5)	431	11 (2,6)	1,37 [0,64; 2,95]	k. A.
Makulaödem	429	2 (0,5)	431	1 (0,2)	2,01 [0,18; 22,08]	k. A.
Reaktionen an der Injektionsstelle	Keine verwertbaren Daten vorhanden.					
Infektionen	429	222 (51,7)	431	219 (50,8)	1,02 [0,89; 1,16]	k. A.

a: Jährliche Schubrate: Anzahl bestätigter Schübe dividiert durch die Anzahl Patienten in der Behandlungsgruppe multipliziert mit 365,25.
b: Zum Zeitpunkt 12 Monate.
c: Gesamt-p-Wert (exakter Fisher-Test).
d: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.
e: Standardfehler.
f: Konstrukt aus verschiedenen mit Bradykardie assoziierten Preferred Terms und dem SMQ „Bradyarrhythmias (incl conduction defects and disorders of sinus node function)“

AV: atrioventrikulär; k. A.: keine Angaben; IFN: Interferon; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berichtet; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices for Multiple Sclerosis; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; VAS: Visuelle Analogskala.

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externer Sachverständiger sowie von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Externer Sachverständiger

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem externen Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kieseier, Bernd	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?