

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit DMT \geq 1 Jahr	16
Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit DMT $<$ 1 Jahr	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	Jährliche Schubrate [annualized relapse rate]
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	großes Blutbild [Complete Blood Count]
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie [disease-modifying therapy]
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	EQ-5D Gesundheitsfragebogen (5 Dimensionen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN-beta	Interferon-beta
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 min auditory test
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig-remittierende MS [Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis]
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
S1P	Spingosin-1-Phosphat
T25-FW	25-Foot Timed Walking Test (Bestandteil des MSFC)
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal]
ZNS	Zentrales Nervensystem
9-HPT	9-Hole Peg Test (Bestandteil des MSFC)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Fingolimod ist ein S1P-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den S1P-Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptor 1 auf den Nervenzellen im Zentralnervensystem bindet. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eine Umverteilung der Lymphozyten bewirkt, es findet keine Depletion statt. Durch diese Umverteilung wird die Infiltration autoaggressiver Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären. Tierexperimentelle Studien und In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Fingolimod auch über die Interaktion mit S1P-Rezeptoren einen neuroprotektiven Einfluss auf Nervenzellen hat.

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

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren 	<p>Erstzulassung: 17.03.2011</p> <p>Zulassungserweiterung: 23.05.2014</p>	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	Erstzulassung: 17.03.2011

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	IFN-beta 1a oder 1b oder Glatiramercetat. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.
	Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	Fortführung der begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das oben aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie:

IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr wurde IFN-beta 1a (Avonex®) vom pharmazeutischen Unternehmer gewählt.

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr wurde IFN-beta 1a (Avonex®) vom pharmazeutischen Unternehmer gewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung erfolgt auf Grundlage einer dem Label entsprechenden Subpopulation der TRANSFORMS-Studie, einer doppelblinden multizentrischen RCT mit einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:
Jährliche Schubrate (ARR):
0,23 vs. 0,54; Rate Ratio 0,44 (95 %-KI: [0,22; 0,89]); p = 0,022
Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12:
80,45 % vs. 67,05 %; HR 0,53 (95 %-KI: [0,25; 1,13]); p = 0,099

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen und statistisch nicht signifikant verschiedenen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie weiterer relevanter UE:

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:
4,3 % vs. 36,0 %; RR 0,12 (95 %-KI: [0,05; 0,31]); p < 0,001
Inzidenz von UE:
85,0% vs. 92,0 %; RR: 0,92 (95 %-KI: [0,81; 1,06]); p = 0,250
Inzidenz von SUE:
7,1 % vs. 4,0 %; RR: 1,79 (95 %-KI: [0,24; 13,34]); p = 0,572

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:

5,7 % vs. 0,0 %; RR: 3,13 (95 %-KI: [0,19; 52,66]); p = 0,427

In allen weiteren Endpunkten zur Behinderungsprogression (EDSS, mittlere Änderung des MSFC-z-Scores mit den Subskalen T25-FW, 9-HPT, PASAT-3) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. vergleichbar.

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

Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben

Unter Fingolimod wird im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. die **jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe signifikant reduziert** und der **Anteil schubfreier Patienten tendenziell erhöht**:

- Bestätigte Krankheitsschübe bis Monat 12:
Jährliche Schubrate (ARR):
0,25 vs. 0,61; Rate Ratio 0,41 (95 %-KI: [0,20; 0,80]); p = 0,009
Anteil der schubfreien Patienten zu Monat 12:
77,53 % vs. 63,98 %; HR 0,55 (95 %-KI: [0,27; 1,11]); p = 0,093

Fingolimod führte zu einer **signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion** (PASAT-3), einer **tendenziellen Verbesserung des Schweregrads der Behinderung** (MSFC-z) und einer **tendenziellen Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten** (9-HPT):

- Schweregrad der Behinderung (MSFC):
Mittlere Veränderung im **PASAT-3**-Wert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
1,74 vs. -0,85; Differenz 2,59 (95 %-KI: [0,25; 4,93]); p = 0,031
Mittlere Veränderung im **MSFC-z**-Wert (positive Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,01 vs. -0,11; Differenz 0,12 (95 %-KI: [-0,01; 0,25]); p = 0,067
Mittlere Veränderung im **T25-FW**-Wert (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,70 vs. 0,27; Differenz 0,42 (95 %-KI: [-1,19; 2,04]); p = 0,604
Mittlere Veränderung im **9-HPT**-Wert (negative Werte zeigen eine Verbesserung an):
0,02 vs. 1,00; Differenz -0,98 (95 %-KI: [-2,13; 0,17]); p = 0,092

Unter Fingolimod ist im Vergleich zu IFN-beta 1a i.m. die **Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger** bei ansonsten ähnlichen Inzidenzen für UE, SUE, Studienabbrüche wegen UE sowie weiteren relevanten UE:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Inzidenz grippeähnlicher Symptome:
0,0 % vs. 28,6 %; RR 0,03 (95 %-KI: [0,00; 0,44]); p = 0,011
Inzidenz von UE:
93,7 % vs. 87,5 %; RR 1,07 (95 %-KI: [0,95; 1,20]); p = 0,259
Inzidenz von SUE:
12,7 % vs. 3,6 %; RR 3,56 (95 %-KI: [0,79; 16,05]); p = 0,099
Inzidenz von Studienabbrüchen wegen UE:
3,2 % vs. 5,4 %; RR 0,59 (95 %-KI [0,10; 3,42]; p = 0,558

In allen weiteren Endpunkten zur Behinderungsprogression (EDSS) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS, mFIS) ist der therapeutische Effekt von Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. vergleichbar.

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

Die Analyse der Daten zur kardialen Sicherheit weist zum gegenwärtigen Zeitpunkt darauf hin, dass während einer Therapie mit Fingolimod (Gilenya®) kein erhöhtes Risiko symptomatischer oder schwerwiegender kardialer Ereignisse besteht. Es wurden keine Signale identifiziert, die auf neue, bisher nicht bekannte kardiale Risiken hindeuten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben	ja
	Erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr

Für Patienten, die eine **vollständige Vorbehandlung (\geq 1 Jahr) mit mindestens einer DMT** erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen (Tabelle 1-9). Unter Fingolimod war die Inzidenz grippe-ähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte erscheint unwahrscheinlich und ist nicht eindeutig belegt. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 1-9: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

Subpopulation: Patienten mit vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT	
Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a
Mortalität	
• Todesfälle, gesamt	=
Morbidität	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	+
• Anteil schubfreier Patienten	(+)
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Anteil progressionsfreier Patienten	=
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z)	=
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	=
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	=
Unerwünschte Ereignisse	
• UE	=

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subpopulation: Patienten mit vollständiger Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT	
Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a
<ul style="list-style-type: none"> • SUE • Abbruch wegen UE • Relevante UE: grippeähnliche Symptome 	= = +
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D Indexwert • EQ-5D VAS • PRIMUS QoL • PRIMUS Activities • Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS) 	= = = = =
+ Fingolimod signifikant besser als IFN-beta 1a ($p < 0,05$)	
(+) Fingolimod tendenziell besser als IFN-beta 1a ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
= kein Unterschied zwischen den Fingolimod und IFN-beta 1a ($p \geq 0,10$)	
(-) Fingolimod tendenziell schlechter als IFN-beta 1a ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
- Fingolimod signifikant schlechter als IFN-beta 1a ($p < 0,05$)	

RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Für Patienten, die **keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT** erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen (Tabelle 1-10). Fingolimod war IFN-beta 1a auch in der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) signifikant überlegen und hinsichtlich der Verbesserung des Schweregrads der Behinderung insgesamt (MSFC-z) und der Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte erscheint unwahrscheinlich und ist nicht eindeutig belegt. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte, Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Subpopulation: Patienten ohne vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit einer DMT	
Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a
Mortalität	
• Todesfälle, gesamt	=
Morbidität	
Krankheitsschübe	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	+
• Anteil schubfreier Patienten	(+)
Behinderungsprogression (EDSS)	
• Anteil progressionsfreier Patienten	=
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	
• Gesamt (MSFC-z)	(+)
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	(+)
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	+
Unerwünschte Ereignisse	
• UE	=
• SUE	(-)
• Abbruch wegen UE	=
• Relevante UE: grippeähnliche Symptome	+
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• EQ-5D Indexwert	=
• EQ-5D VAS	=
• PRIMUS QoL	=
• PRIMUS Activities	=
• Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS)	=
+ Fingolimod signifikant besser als IFN-beta 1a ($p < 0,05$)	
(+) Fingolimod tendenziell besser als IFN-beta 1a ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
= kein Unterschied zwischen den Fingolimod und IFN-beta 1a ($p \geq 0,10$)	
(-) Fingolimod tendenziell schlechter als IFN-beta 1a ($p \geq 0,05$ und $p < 0,10$)	
- Fingolimod signifikant schlechter als IFN-beta 1a ($p < 0,05$)	

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

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

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

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

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden 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

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem 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.

Diese Gruppe von Patienten wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da sie nicht von der Zulassungsänderung für Fingolimod betroffen ist.

Die Zielpopulation ist definiert als die Anzahl der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie in der GKV, für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die eine Behandlung mit Fingolimod gemäß Zulassung infrage kommt. Sie wird entsprechend der Dauer der Vorbehandlung in zwei Subpopulationen aufgeteilt:

- a) Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr
- b) Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr

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

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

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

Entsprechend kann die Anwendung von Fingolimod zu einer Verringerung der Läsionen in der Kernspintomografie und einer Reduktion der Schubrate führen. Damit verbunden wurde auch eine Reduktion der Behinderungsprogression nachgewiesen.

Die einmal tägliche orale Gabe kann zur Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die derzeit gängigen Therapien bei Patienten mit (hoch-)aktiven Verlaufsformen sind parenteral zu verabreichen. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen zu Reaktionen an den Injektionsstellen, wie z. B. Entzündungen, Schmerzen, Schwellungen und Nekrosen, die die Therapieadhärenz reduzieren können. Überdies sind Patienten mit fortgeschrittener Behinderung und motorischen Einschränkungen bei der Injektion auf die Hilfe Dritter angewiesen. Deswegen besteht die Notwendigkeit eine anwenderfreundliche Applikation, beispielsweise in oraler Form, anzubieten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr: 13.394 [Min: 12.455; Max: 14.333]
		RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr: 7.225 [Min: 6.718; Max: 7.732]
		Gesamt 20.619 [Min: 19.173; Max: 22.065]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr	Beträchtlich	13.394
		RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Beträchtlich	7.225
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^c : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten ^b : 281.048.177,16 Zusatzkosten ^c : 252.075,08 Summe: 281.300.252,24
	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^c : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten ^b : 151.603.186,50 Zusatzkosten ^c : 135.974,50 Summe: 151.739.161,00
	Summe		Arzneimittelkosten ^b : 432.651.363,66 Zusatzkosten ^c : 388.049,58 Summe: 433.039.413,24
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya® berechnet basierend auf Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,83).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
433.039.413,24

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit hochaktiver RRMS	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^c : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten ^b : 281.048.177,16 Zusatzkosten ^c : 252.075,08 Summe: 281.300.252,24
		RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^c : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten ^b : 151.603.186,50 Zusatzkosten ^c : 135.974,50 Summe: 151.739.161,00
		Summe		Arzneimittelkosten ^b : 432.651.363,66 Zusatzkosten ^c : 388.049,58 Summe: 433.039.413,24
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya® berechnet basierend auf Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,83).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
433.039.413,24

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit hochaktiver RRMS	IFN-beta-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.159,47 Zusatzkosten ^c : 43,00 Summe: 20.202,47	Arzneimittelkosten ^b : 270.015.941,18 Zusatzkosten ^c : 575.942,00 Summe: 270.591.883,18
			RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.159,47 Zusatzkosten ^c : 43,00 Summe: 20.202,47	Arzneimittelkosten ^b : 145.652.170,75 Zusatzkosten ^c : 310.675,00 Summe: 145.962.845,75
			Summe		Arzneimittelkosten ^b : 415.668.111,93 Zusatzkosten ^c : 886.617,00 Summe: 416.554.728,93

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Avonex® berechnet basierend auf Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.639,44).

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

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.

QT-Intervall

In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTcI-Ausreißern, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

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

Infektionen

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

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate) großes Blutbild (Complete Blood Count) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des CBC regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen.

Makulaödem

Bei 0,4 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten 3 bis 4 Behandlungsmonaten auftraten. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.

Leberfunktion

Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 2 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber.

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

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

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

Auswirkungen auf den Blutdruck

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

Auswirkungen auf die Atemwege

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

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva

Bei der Umstellung von Patienten von Interferon oder Glatirameracetat auf Fingolimod ist keine Auswaschphase erforderlich, vorausgesetzt, eventuelle Effekte jener Therapien auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) sind abgeklungen.

Beendigung der Behandlung

Wenn entschieden wurde, die Behandlung mit Fingolimod zu beenden, ist basierend auf der Halbwertszeit, ein 6-wöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen.