

IQWiG-Berichte – Nr. 245

**Fingolimod (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-21
Version: 1.0
Stand: 26.09.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.06.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-21

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Arnfin Bergmann, Neurologische Praxis, Neuburg/Donau

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Heike Kölsch
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- 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
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β).....	9
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	9
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β).....	14
2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	14
2.4.1.2 Verzerrungspotenzial	16
2.4.1.3 Ergebnisse	18
2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmofifikatoren.....	25
2.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	25
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β).....	25
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.5.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	27

2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	28
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	29
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	30
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	32
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	32
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	33
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	35
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.2	Studienpool	36
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	37
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	40
2.7.2.4.3	Ergebnisse	41
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	47
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	48
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	48
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	50

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	52
3.2.1	Behandlungsdauer	53
3.2.2	Verbrauch	53
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53
3.2.6	Versorgungsanteile	53
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	53
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	55
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	55
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	55
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	58
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
6	Literatur	62
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	64
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fingolimod.....	3
Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fingolimod.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	12
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation, hochaktive RRMS, – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	13
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	14
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	16
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	17
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	19
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	23
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a	26
Tabelle 16: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 17: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie - Übersicht über die vom pU durchgeführten Analysen zur Nutzenbewertung von Fingolimod vs. IFN-β 1a	39
Tabelle 18: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie - Übersicht über die vom pU durchgeführten Analysen zur Nutzenbewertung von Fingolimod vs. IFN-β 1a	39
Tabelle 19: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	57
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	58
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	59

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.....	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DMT	Dauer der krankheitsmodifizierenden Therapie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Euroqol EQ-5D
FDA	Food and Drug Administration
FIS	Fatigue Impact Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
9-HPT	9-Hole Peg Test (Bestandteil des MSFC)
IFN- β	Interferon-beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
OTC	over the counter
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 min auditory test (Bestandteil des MSFC)
PRIMUS	Patient Reported Indices of Multiple Sclerosis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	25-Foot Timed Walking Test (Bestandteil des MSFC)
UE	unerwünschtes Ereignis
UFIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale
VAS	Visual Analog Scale

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.06.2014 übermittelt.

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 externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters 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 Patientinnen und Patienten 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 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. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.06.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die im Mai 2014 erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebietes von Fingolimod. Diese Erweiterung umfasst erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, engl. relapsing-remitting multiple sclerosis), die eine Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als Interferon-beta (IFN- β) erhalten haben.

Dabei ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	GA oder IFN- β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	Fortführung der mit GA ^a 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 GA oder IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen
<p>a: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant. GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>		

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

In die Bewertung wurde die Studie TRANSFORMS, eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige Studie mit einer Behandlungsdauer von 12 Monaten, eingeschlossen. Verglichen wurden Fingolimod und IFN- β 1a. Es wurden insgesamt 866 Patienten in die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme eingeschlossen, von denen allerdings nur 402 Patienten (46,4 %) eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen. Von den 402 Patienten mit hoher Krankheitsaktivität hatten 263 Patienten (30,4 % der gesamten Studienpopulation) eine vollständige Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten. Lediglich 42 der 263 Patienten (knapp 5 % der gesamten Studienpopulation) waren dabei mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt und entsprachen damit der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (17 Patienten im Fingolimod-Arm und 25 Patienten im IFN- β 1a-Arm). Dies reduziert die Aussagekraft der Studie für die vorliegende Fragestellung deutlich.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für einige Endpunkte als hoch eingestuft.

Mortalität*Todesfälle*

Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Todesfälle damit nicht belegt.

Morbidität*Krankheitsschübe*

Es zeigte sich für keine der Auswertungen zu Krankheitsschüben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Krankheitsschübe damit nicht belegt.

Behinderungsprogression

Es zeigte sich für keine der Auswertungen zur Behinderungsprogression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Behinderungsprogression damit nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zum Schweregrad der Behinderung für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für den Schweregrad der Behinderung damit nicht belegt.

Fatigue

Die Erhebung der Fatigue wurde mittels mFIS-Fragebogen durchgeführt. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur Fatigue für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Fatigue damit nicht belegt.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels PRIMUS Activities erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die Aktivitäten des täglichen Lebens damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die EQ-5D-VAS damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels PRIMUS QoL erhoben. Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation verfügbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für Nebenwirkungen damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, lagen keine Daten für einen Vergleich von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Fingolimod für diese Population nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierender Therapie als IFN- β erhalten

haben, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Da der pU für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod.

Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	GA oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	Fortführung der mit GA ^b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.</p> <p>GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die im Mai 2014 erfolgte Erweiterung des Anwendungsgebiets von Fingolimod.

Die Bewertung bezieht sich auf erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis), die trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere Therapie als Interferon-beta [IFN- β]) eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. 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 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.

Die Bewertung von Fingolimod für Patienten mit einer hochaktiven RRMS trotz einer IFN- β -Vorbehandlung war bereits Gegenstand der Nutzenbewertung A11-23 nach der Erstzulassung von Fingolimod [3] und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Fingolimod ist zudem für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (gemäß Definition in der Fachinformation [4]) zugelassen. Diese Patientenpopulation ist von der Zulassungserweiterung nicht betroffen. Die Nutzenbewertung für diese Population erfolgte ebenfalls in A11-23 [3] und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Für die Nutzenbewertung zur Erweiterung des Anwendungsgebiets ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	GA oder IFN- β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.
2	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)	Fortführung der mit GA ^a 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 GA oder IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen
<p>a: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant. GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>		

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung weicht in verschiedenen Punkten vom Vorgehen des pU ab.

Patientenpopulation

Der pU bezieht sich in seiner Bewertung auf die gesamte Population der Patienten mit hochaktiver RRMS, also auch solche mit IFN- β -Vorbehandlung. Er weicht damit von der geforderten und in der vorliegenden Dossierbewertung betrachteten Fragestellung ab, in der ausschließlich die von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten (hochaktive RRMS trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie [andere als IFN- β]) betrachtet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU wählt für beide Fragestellungen (vollständige Vorbehandlung bzw. keine vollständige Vorbehandlung) IFN- β 1a als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Teilpopulation 1 (vollständige Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β) ist diese Wahl sachgerecht, da hier eine Umstellung der Therapie zweckmäßig ist.

Für Teilpopulation 2 (unvollständige Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie [andere als IFN- β]) ist diese Wahl nur für einen Teil der von der Zulassungserweiterung umfassten Patienten sachgerecht, nämlich für Patienten, die weder mit IFN- β noch mit Glatirameracetat vorbehandelt wurden. Für Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt wurden, ist die Fortführung der Therapie mit Glatirameracetat

zweckmäßig. Für Patienten, deren Therapie mit anderen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln als IFN- β oder Glatirameracetat begonnen wurde, sind Glatirameracetat oder IFN- β zweckmäßig.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (bis zum 28.04.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Fingolimod (letzte Suche am 28.04.2014)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 28.04.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 03.07.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für 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 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS trotz einer vollständigen Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie TRANSFORMS eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TRANSFORMS	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
IFN-β: Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich eine Teilpopulation dieser Studie relevant. Eine Erläuterung hierzu findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

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 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Intervention

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie TRANSFORMS.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TRANSFORMS	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, aktiv kontrolliert double-dummy	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) IFN-β 1a 30 µg i. m. (N = 435) Davon relevante Teilpopulation ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = 17,4%) ^d IFN-β 1a 30 µg i. m. (n = 25,7%) ^d	Screening: 45 Tage Baseline-Phase: 7 Tage Behandlungsdauer: 12 Monate	weltweit in 18 Ländern: Argentinien (7 Zentren), Australien (7), Österreich (6), Belgien (4), Brasilien (6), Kanada (9), Schweiz (2), Ägypten (5), Frankreich (6), Deutschland (28), Griechenland (6), Ungarn (6), Italien (22), Korea (4), Spanien (8), Portugal (5), Großbritannien (4), USA (37) 5/2006 – 11/2008	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant, da die eingesetzte Dosierung nicht zulassungskonform ist, und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Relevante Teilpopulation: erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS, die trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-β) eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</p> <p>d: Prozentwerte bezogen auf die Gesamtpopulation des jeweiligen Studienarms, eigene Berechnung</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg orale Gabe 1-mal täglich + Placebo i. m. 1-mal wöchentlich	IFN- β 1a 30 μ g i. m., 1-mal wöchentlich + Placebo orale Gabe 1-mal täglich	Kortikosteroide zur Behandlung eines Schubs; Nicht erlaubt waren: immunosuppressive Medikamente, Immunglobuline, monoklonale Antikörper, Interferon- β (außer Interferon- β 1a), Glatirameracetat, ACTH
ACTH: adrenokortikotropes Hormon; IFN- β : Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie TRANSFORMS war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Diagnose der Multiplen Sklerose erfolgte über die revidierten McDonald-Kriterien [5]. Eingeschlossen waren Patienten, die mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr oder 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren erfahren haben und deren EDSS (Expanded Disability Status Scale) zu Baseline zwischen 0 und 5,5 lag. Hinsichtlich der Vorbehandlung wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation waren die Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt waren. In Bezug auf das Kriterium der hohen Krankheitsaktivität waren dies gemäß der Definition der Fachinformation [4] diejenigen Patienten, die entweder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr (und entweder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen bei Studieneinschluss aufwiesen) oder die gleich viele oder mehr Schübe im Vergleich zum Vorjahr hatten.

Die Studie war dreiarmig ausgelegt. In 2 Behandlungsarmen erhielten die Patienten 1-mal täglich 0,5 mg bzw. 1,25 mg Fingolimod (orale Gabe). Im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten 1-mal wöchentlich IFN- β 1a (30 μ g) als intramuskuläre Injektion. Alle Behandlungsgruppen erhielten dazu ein Placebo der jeweils anderen Intervention (Double-Dummy-Design). Für Fingolimod ist ausschließlich die Dosierung von 0,5 mg täglich zugelassen, daher ist der Behandlungsarm mit 1,25 mg Fingolimod täglich für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Es wurden insgesamt 866 Patienten in die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme (Fingolimod 0,5 mg; IFN- β 1a) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Von diesen wiesen allerdings nur 402 Patienten (46,4 %) eine hohe Krankheitsaktivität auf [6]. Von den 402 Patienten mit

hoher Krankheitsaktivität hatten 263 Patienten (30,4 % der gesamten Studienpopulation) eine vollständige Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten. Lediglich 42 der 263 Patienten (knapp 5 % der gesamten Studienpopulation) waren dabei mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt und entsprachen damit der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (17 Patienten im Fingolimod-Arm und 25 Patienten im IFN- β 1a-Arm).

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate, sekundäre Endpunkte waren weitere schubbezogene Endpunkte, die Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie, bezogen auf die für die Bewertung relevante Teilpopulation.

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation, hochaktive RRMS, – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie Charakteristika Kategorie	Fingolimod N = 17	IFN- β 1a N = 25
TRANSFORMS		
Alter [Jahre]: MW (SD)	38 (8)	36 (10)
Geschlecht [w / m]: %	59 / 41	64 / 36
Dauer der Erkrankung [Jahre]: MW (SD)	7,2 (4,2)	8,5 (8,0)
Baseline EDSS: MW (SD)	2,9 (1,4)	2,3 (2,5)
Anzahl Schübe im letzten Jahr: MW (SD)	1,7 (0,8)	1,8 (1,2)
Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren: MW (SD)	2,6 (1,4)	2,8 (2,5)
Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen: (n/N (%))	12 (70,6)	15 (62,5) ^a
Patienten ohne Vorbehandlung: n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieabbrecher: n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b
<p>a: Die Prozentzahlen beziehen sich laut Berechnung des pU nur auf 24 Patienten, weitere Angaben hierzu werden vom pU nicht gemacht.</p> <p>b: Für die relevante Patientenpopulation (Fragestellung 1) liegen keine Angaben vor.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben, MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis N: Anzahl der randomisierten (bzw. eingeschlossenen) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 37 Jahre alt und eher weiblich (ca. 60 %). Die Erkrankungsdauer lag bei den Patienten im Fingolimod-Arm etwas unterhalb der Erkrankungsdauer der IFN- β 1a-Patienten. (7,2 vs. 8,5 Jahre). Die Patienten hatten etwa 1,8 Schübe im letzten Jahr und

etwa 2,7 in den letzten 2 Jahren. Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen wiesen etwa 65 % der Patienten auf. Alle Patienten haben eine Vorbehandlung erhalten. Zur Anzahl der Therapieabbrecher lagen für die relevante Patientenpopulation keine Angaben vor.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

Studie	Verblindung							Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
TRANSFORMS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

IFN- β : Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die eingeschlossene Studie 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, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-F des Dokuments und in den Abschnitten 2.7.2.4.1, 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, legt der pU keine relevante Studie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität (Todesfälle)
- Morbidität
 - schubbezogene Endpunkte
 - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
 - Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub
 - Jährliche Schubrate
 - Behinderungsprogression
 - Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12
 - Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression
 - Schweregrad der Behinderung
 - Mittlere Änderung des MSFC-z Score
 - Mittlere Änderung des T25-FW
 - Mittlere Änderung des 9-HPT
 - Mittlere Änderung des PASAT-3
 - Fatigue (mFIS)
 - Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - PRIMUS-QoL
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte herangezogen hat (zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	schubbezogene Endpunkte	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS Qol)	SUE	Abbruch wegen UE
TRANSFORMS	j	j	j	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	j	j

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
EQ-5D: Euroqol-5D; IFN-β: Interferon-beta; j: ja; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; n: nein; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual analog scale; vs.: versus

Für alle relevanten Endpunkte waren Daten in den vorliegenden Unterlagen verfügbar. Für einige Endpunkte waren die vorliegenden Daten allerdings nicht verwertbar. Dies betraf die Endpunkte Schweregrad der Behinderung, Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) und den Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) (hier lagen die Unterschiede in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Armen über 15 Prozentpunkten), sowie die Endpunkte Fatigue (mFIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS Qol) (hier konnte nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede in den Nichtberücksichtigungsanteilen über 15 % lagen). Nach eigenen Berechnungen konnten diese Unterschiede zwischen 8 und 21 Prozentpunkten betragen. Bei diesen Endpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter bzw. kein klinisch relevanter Unterschied, daher hat der Ausschluss dieser Endpunkte auch keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.4.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	schubbezogene Endpunkte	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z) ^b	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	SUE	Abbruch wegen UE	
TRANSFORMS	N	N	N	N	- ^a	- ^c	- ^a	- ^a	- ^c	N	N	

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war von Arm zu Arm um >15 Prozentpunkte unterschiedlich.
 b: Für die Subskalen erfolgte keine Bestimmung des Verzerrungspotenzials, da für die Gesamtskala aufgrund des hohen Anteils an in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten keine verwertbaren Daten vorlagen.
 c: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Der Unterschied der Anteile der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten zwischen den Armen bleibt unklar (zur Begründung siehe 2.7.2.4.3).

EQ-5D: Euroqol-5D; H: hoch; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; N: niedrig; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Zeit bis zum ersten Schub, Patienten mit bestätigtem Schub, Jährliche Schubrate, Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression, Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression, SUE und Abbruch wegen UE lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die übrigen Endpunkte waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Daher erfolgte für diese Endpunkte keine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Der pU ordnet die Instrumente für die Erhebung der Fatigue (mFIS) und die Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu und ermittelt – zusammen mit den Erhebungen anhand des EQ-5D und des PRIMUS QoL – ein gemeinsames Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte. Hierfür schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Fingolimod und IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

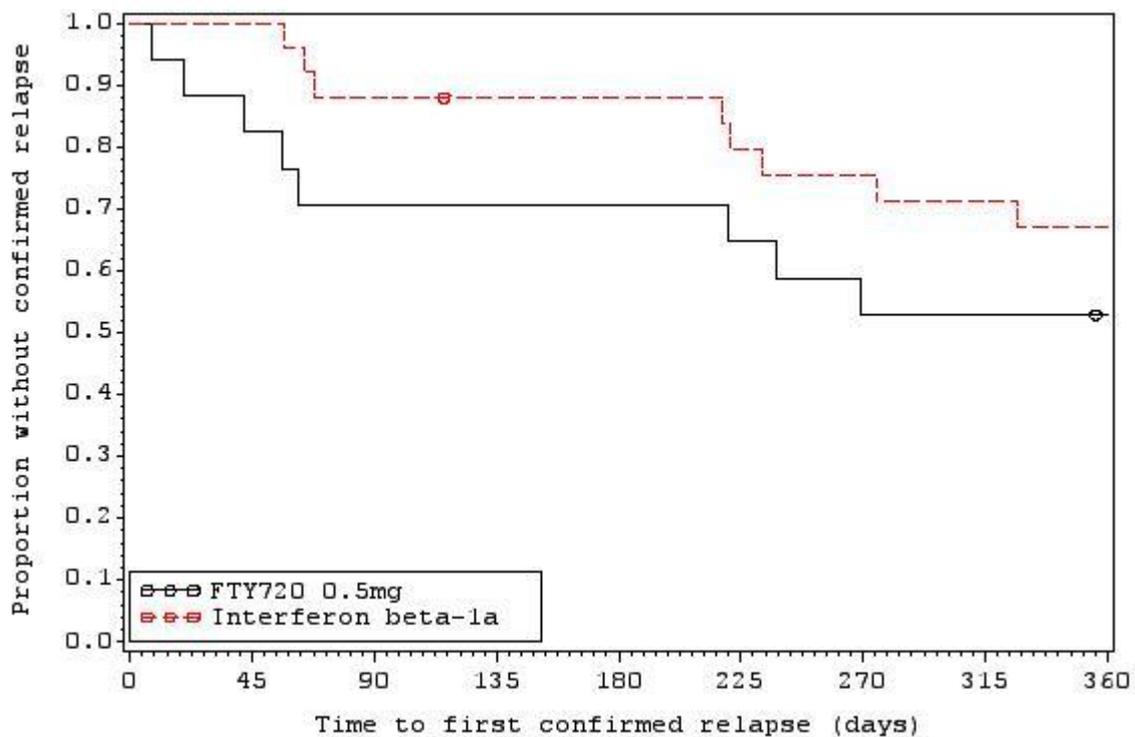
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS					
Mortalität					
Todesfälle	17	0 ^a	25	0 ^a	k.A. ^a
Morbidität					
Krankheitsschübe (EDSS-basiert)					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	17	n. e.	25	n. e.	1,82 [0,67; 4,92] 0,237
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Patienten mit bestätigtem Schub	17	8 (47,1) ^b	25	8 (32,0) ^b	1,47 [0,69; 3,15] 0,359 ^c
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Jährliche Schubrate	17	0,67 [0,36; 1,25]	25	0,51 [0,28; 0,91]	1,32 [0,56; 3,10] 0,530
	Anzahl Schübe (%)		Anzahl Schübe (%)		
Anzahl Schübe nach Schweregrad	leicht: 6 (54,5) mittelschwer: 4 (36,4) schwer: 1 (9,1)		leicht: 6 (46,2) mittelschwer: 6 (46,2) schwer: 1 (7,7)		
Behinderungsprogression					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogres- sion zu Monat 12	17	n. e.	25	n. e.	k. A. ^d >0,999
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogres- sion zu Monat 12	17	1 (5,9) ^b	25	1 (4,0) ^b	1,47 [0,10; 21,94] 0,807 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 12 : Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fortsetzung)

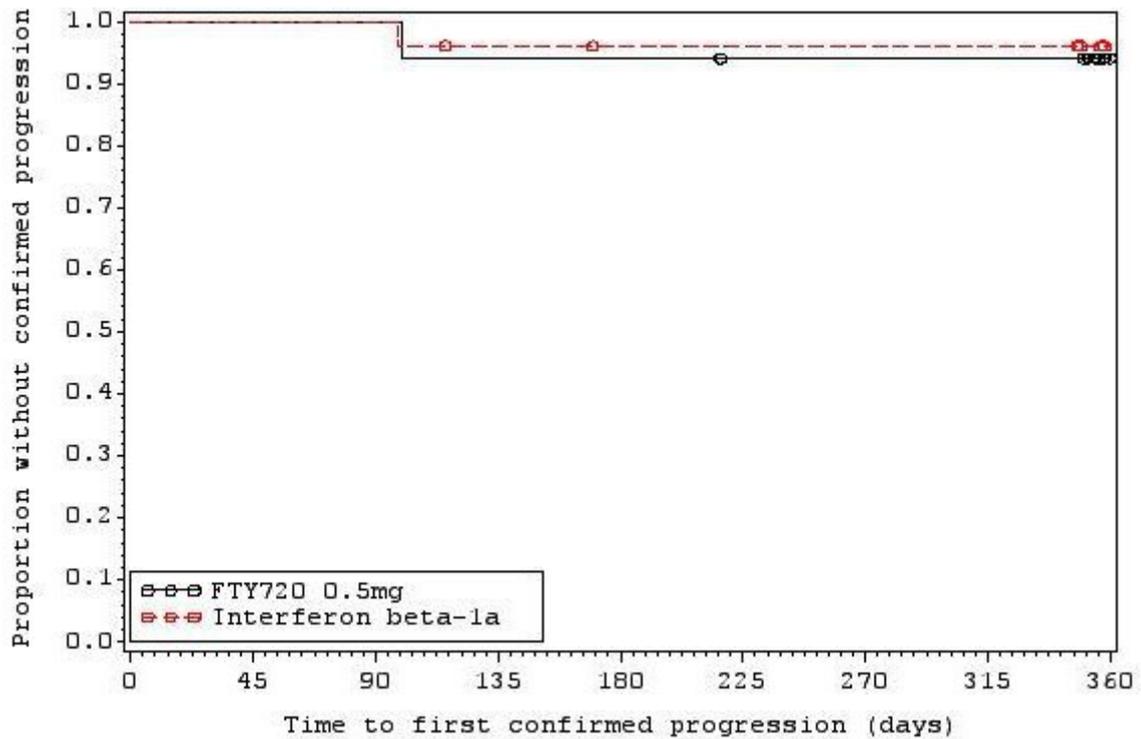
a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.
 b: Die Werte für die relevante Patientenpopulation wurden aus den Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven entnommen.
 c: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]))
 d: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da eine „Anpassung des Modells nicht möglich“ ist.
 EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN- β : Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler; vs.: versus

Die Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression.



Patients at risk		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Fingolimod 0,5 mg		17	14	12	12	12	11	9	9	8
IFN- β 1a		25	25	22	21	21	19	18	17	16

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub



Patients at risk										
Time (days)	0	45	90	135	180	225	270	315	360	
Fingolimod 0,5 mg	17	17	17	16	16	15	15	15	8	
IFN- β 1a	25	25	25	23	22	22	22	22	16	

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a			Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS							
Morbidität							
<i>Schweregrad der Behinderung MSFC</i>							
MSFC-z Score							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
MSFC-Subskala: T25-FW							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
MSFC-Subskala: 9-HPT							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
MSFC-Subskala: PASAT							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^c
<i>Fatigue</i>							
mFIS ^d							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^e
<i>Aktivitäten des täglichen Lebens</i>							
PRIMUS ^d Activities							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
<i>Gesundheitszustand</i>							
EQ-5D-VAS							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PRIMUS-QoL ^d							Keine verwertbaren Daten vorhanden ^e
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht für die Bewertung berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>c: Aufgrund des Unterschieds der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen in der Gesamtskala des MSFC, werden die Daten der Subskalen nicht für die Bewertung berücksichtigt.</p> <p>d: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten)</p> <p>e: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen unklar ist, werden die Daten nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)</p> <p>EQ-5D: Euroqol-5D; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MSFC: Multiple Sklerose Functional Composite; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl gültiger Beobachtungen; PASAT: Paced Auditory Serial Addition-test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
TRANSFORMS					
Nebenwirkungen					
UE	17	15 (88,2)	25	23 (92,0)	
SUE	17	1 (5,9)	25	1 (4,0)	1,47 [0,10; 21,94] 0,780
Abbruch wegen UE	17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	7,22 [0,37; 141,67] 0,193
IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Übergreifend ist anzumerken, dass der pU die Bewertung des Zusatznutzens für die gesamte Population der Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (inklusive IFN-β) vornimmt. Für die ausschließlich von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten (hochaktive RRMS trotz Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN-β) präsentiert der pU zwar die Ergebnisse zu den von ihm betrachteten Endpunkten, diese stellt er jedoch als Sensitivitätsanalyse dar, ohne daraus Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod für diese Patientengruppe abzuleiten.

Mortalität

Todesfälle

Für den Endpunkt Todesfälle lagen in beiden Gruppen keine Ereignisse vor. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Schübe

Weder für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub, den Anteil Patienten mit bestätigtem Schub oder die jährliche Schubrate zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ein Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a ist für den Endpunkt Schübe nicht belegt.

Behinderungsprogression

Weder für die Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12 noch für den Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ein Zusatznutzen von

Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a ist für den Endpunkt Behinderungsprogression nicht belegt.

Schweregrad der Behinderung

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung (MSFC-z Score) waren die Ergebnisse aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den Armen (> 15 %) nicht sinnvoll interpretierbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β 1a ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue (mFIS) wurde keine Bewertung vorgenommen, da die Höhe der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen nicht ausreichend klar war und die Daten somit nicht sicher interpretierbar waren. Daher lagen für den mFIS keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) waren die Ergebnisse aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den Armen (> 15 %) nicht sinnvoll interpretierbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS waren die Ergebnisse aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den Armen (> 15 %) nicht sinnvoll interpretierbar. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRIMUS Qol

Für den Endpunkt PRIMUS Qol wurde keine Bewertung vorgenommen, da die Höhe der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen nicht ausreichend klar und somit die Daten nicht sicher interpretierbar waren. Daher lagen für den PRIMUS Qol keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN- β für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE

Weder für den Endpunkt SUE noch für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich dieser Endpunkte ist ein größerer oder geringerer Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die vorliegenden Daten zu Subgruppen und andere Effektmodifikatoren waren nicht sinnvoll interpretierbar (zur Begründung siehe 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.2 sowie 4.3.2.1.3.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.3 sowie 2.7.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Für die Bewertung von Fingolimod bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, lagen keine relevanten Daten vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die beiden Patientenpopulationen auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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 Fragestellung 1: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage ergibt keinen Zusatznutzen von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS trotz vollständiger Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β für einen der untersuchten Endpunkte (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0 %	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Schubbezogene Endpunkte (EDSS-basiert)		
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	n.e. vs. n. e. HR 1,82 [0,67; 4,92] 0,237	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub	47,1 % vs. 32,0 % RR 1,47 [0,69; 3,15] 0,359 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Jährliche Schubrate	0,67 vs. 0,51 Rate Ratio 1,32 [0,56; 3,10] 0,530	Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (EDSS-basiert)		
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12	n. e. vs. n. e. k. A. ^c >0,999	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12	5,9 % vs. 4,0 % RR 1,47 [0,10; 21,94] 0,807 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung (MSFC)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (mittels mFIS)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens (mittels PRIMUS Activities)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PRIMUS-QoL	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN- β 1a Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes
Nebenwirkungen		
SUE	5,9 % vs. 4,0 % RR 1,47 [0,10; 21,94] 0,780	Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	11,8 % vs. 0,0 % RR 7,22 [0,37; 141,67] 0,193	Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) c: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da „eine Anpassung des Modells nicht möglich“ ist EQ-5D: Euroqol-5D; 9HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MSFC: Multiple Sklerose Functional Composite; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PASAT: Paced Auditory Serial Addition-test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus;</p>		

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten mit hochaktiver RRMS trotz einer vollständigen Vorbehandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β nicht belegt.

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

2.5.2 Fragestellung 2: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Da der pU für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die 2 Populationen innerhalb des neu zugelassenen Anwendungsgebiets von Fingolimod ergibt sich im Vergleich zur jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie das in Tabelle 16 dargestellte Ausmaß des Zusatznutzens:

Tabelle 16: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	GA oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	Fortführung der mit GA ^b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.

GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

Der pU führt für die beiden für die Bewertung relevanten Populationen keine Einschätzung zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121-127.

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 CFTY720D2302; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.07.2012 [Zugriff: 23.09.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00340834>.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: TRANSFORMS [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 17.10.2012 [Zugriff: 25.08.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834>.

Novartis. Study FTY720D2302 (Transforms); additional analysis: patient numbers per new-defined subpopulation [unveröffentlicht]. 2014.

Novartis. Zusätzliche Analysen zur TRANSFORMS-Studie [unveröffentlicht]. 2014.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fingolimod ist als Monotherapie für die Behandlung der hochaktiven RRMS für die folgenden Patientengruppen zugelassen:

- 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 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 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

Die im Mai 2014 erfolgte Zulassungserweiterung bezieht sich allein auf den ersten Spiegelstrich. Die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (zweiter Spiegelstrich) bezieht der pU daher nicht in seine Bewertung ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Für diese Population erfolgte eine Nutzenbewertung nach der Erstzulassung von Fingolimod (A11-23 [3]).

Der pU nimmt die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod allerdings für die gesamte Population der Patienten mit hochaktiver RRMS vor, also auch für diejenigen, die bereits Gegenstand der Bewertung A11-23 waren. Dabei unterscheidet er dem G-BA folgend je nach Vollständigkeit der Vorbehandlung 2 Fragestellungen.

Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Der pU definiert diese Population als Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt der pU IFN- β 1a oder 1b oder Glatirameracetat, wobei die Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie erfolgen soll. Für seine Bewertung wählt der pU IFN- β 1a.

Dem Vorgehen des pU wird hinsichtlich der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt, wobei die vorliegende Bewertung ausschließlich für die Zulassungserweiterung (Patienten, die mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt wurden) erfolgt.

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Der pU definiert diese Population als Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt der pU die Fortführung der begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernd). Für seine Bewertung wählt der pU IFN- β 1a.

Diese Definition weicht von der Festlegung des G-BA ab. Bei einer mit Glatirameracetat oder IFN- β begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie hat der G-BA zwar die Fortführung dieser Behandlung mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd) festgelegt; wurde die krankheitsmodifizierende Therapie jedoch mit anderen Arzneimitteln begonnen, stellt nicht die Fortführung dieser begonnenen Behandlung, sondern ein Wechsel auf Glatirameracetat oder IFN- β die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod erfolgt – abweichend vom Vorgehen des pU – ausschließlich für Patienten mit hochaktiver RRMS, die mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt wurden. Entsprechend kann die fortgeführte IFN- β -Gabe nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden. Für Patienten, deren Therapie mit Glatirameracetat begonnen wurde, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber einer fortgeführten Behandlung mit Glatirameracetat. Für Patienten, deren Therapie mit anderen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln als IFN- β oder Glatirameracetat begonnen wurde, wird die Nutzenbewertung gegenüber Glatirameracetat oder IFN- β durchgeführt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu Glatirameracetat oder IFN- β 1a bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) für Patienten mit hochaktiver RRMS zu bewerten. Aus der Fragestellung ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung insbesondere hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation abweichende Einschätzungen.

Patientenpopulation

Der pU bezieht sich bei der einzuschließenden Population auf Patienten, die trotz einer Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive RRMS aufweisen. Dies heißt, dass der pU auch Patienten mit einer IFN- β -Vorbehandlung in seine Bewertung einschließt.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung zum Zusatznutzen von Fingolimod bezieht sich ausschließlich auf die von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten. Dies sind Patienten, die mit einer anderen Therapie als IFN- β vorbehandelt wurden.

Vergleichstherapie

Die Kommentierung der Wahl der Vergleichstherapie des pU ist Abschnitt 2.7.1 zu entnehmen.

Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente mFIS und PRIMUS führt der pU unter dem Komplex der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Da es sich bei PRIMUS Activities um ein Instrument zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens handelt und der mFIS zur Erfassung der Fatigue eingesetzt wird, werden diese beiden Endpunkte in der vorliegenden Bewertung unter dem Komplex Morbidität gefasst.

Für einige der vom pU eingeschlossenen Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

Studiendauer

Der pU wählt als Mindeststudiendauer eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt in ihrer Leitlinie für klinische Untersuchungen zur Multiplen Sklerose für den Wirksamkeitsnachweis bei RRMS eine Mindestbeobachtungsdauer von 2 Jahren [9]. Weiterhin beschreibt sie, dass auch wenn für den

Nachweis von Effekten auf die Schubaktivität ein Zeitraum von einem Jahr ausreichend sein kann, das Weiterbestehen dieser Effekte über mindestens 2 Jahre gezeigt werden soll [9]. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher eine Beobachtungsdauer von mindestens 1 bis 2 Jahren als sinnvoll betrachtet.

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Nicht als Beurteilungsaspekte genannt werden die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung des Patienten und der behandelnden Personen. Diese werden jedoch in der Ergebnistabelle 4-10, Abschnitt 4.3.1.2.2 in Modul 4 vom pU berücksichtigt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1, an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 die Charakterisierung der Patienten anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, EDSS-Wert, Anzahl der Krankheitsschübe in den letzten 2 Jahren und im letzten Jahr, Patienten ohne Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen und Patienten ohne Vorbehandlung. Diese Patientencharakteristika charakterisieren die Studienpopulation ausreichend.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 – unter Angabe der sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen – beschrieben.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 des Dossiers (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6 und Abschnitt 4.3.1.3.1).

Der pU nennt die potenziell in den Modellen vorkommenden Adjustierungsparameter und gibt an, in welcher Reihenfolge Adjustierungsparameter gegebenenfalls aus dem Modell entfernt werden. Die tatsächlich in jedem Modell verwendeten Parameter fehlen jedoch in den Ergebnistabellen. Ebenso fehlen, außer für die ANCOVA-Berechnungen, explizite Angaben zu den Tests zur p-Wert-Bestimmung, die bei bestimmten Datentypen alleinstehend oder auf bestimmte Modelle folgend angewendet werden sollen. Meist sind die verwendeten Testverfahren auch in den Ergebnistabellen nicht angegeben. Weiterhin sind für einige Endpunkte die Angaben dahingehend unklar, dass laut Studienprotokoll eine Rang-ANCOVA als Analysemethode geplant war, aber im Dossier des pU nur von einer ANCOVA die Rede ist.

Meta-Analysen

Der pU identifiziert lediglich 1 Studie. Demzufolge sind keine Angaben zu der Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen im Dossier enthalten.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in den Abschnitten 4.2.5.4 und 4.2.5.2 Angaben zu Sensitivitätsanalysen.

Der pU gibt an, dass keine Sensitivitätsanalysen im Rahmen metaanalytischer Untersuchungen erfolgen konnten, da im Dossier keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Der pU erläutert, dass für die Studie TRANSFORMS Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Da sich diese auf die Gesamtpopulation der Studie beziehen und nicht auf die von ihm betrachteten Subpopulationen, stellt der pU diese in Modul 4 nicht dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Trotzdem sind Sensitivitätsanalysen oder weitere geplante Analysen grundsätzlich von Interesse. Diese hätten in weiteren Zusatzanalysen zu der für die Nutzenbewertung relevante Population berechnet und dargestellt werden können.

Der pU führt eine primäre und eine von ihm als Sensitivitätsanalyse bezeichnete Zweitauswertung durch. In der primären Analyse betrachtet er folgende Subpopulationen:

a) Patienten mit hochaktiver RRMS mit einer vollständigen Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie und b) Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Therapie mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Was vom pU als Sensitivitätsanalyse bezeichnet wird, ist die Anwendung der gleichen Berechnungsmethoden auf Teilpopulationen der für ihn relevanten Subpopulationen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Analyse einer mit anderen Kriterien definierten Subpopulation ist keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich methodischer Faktoren im Sinne der Bewertungsvorlage. Die vom pU als Sensitivitätsanalysen bezeichneten Analysen für eine der Populationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β]) umfassen hingegen genau die von der Zulassungserweiterung betroffene Population und werden daher in dieser Nutzenbewertung als relevante Auswertungen herangezogen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Der Art der Feststellung von Hinweisen auf und Belegen für eine Interaktion wird zugestimmt. Die in Modul 4 dargestellten Subgruppenanalysen sind für die vorliegende Bewertung jedoch nicht verwertbar. Die Begründung hierzu ist Abschnitt 2.7.2.4.3 dieser Bewertung zu entnehmen. Die weitere gewählte Methodik wird daher nicht kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Fingolimod identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Im vorliegenden Dossier präsentiert der pU einarmige Studien mit Fingolimod zur „Darstellung der kardiovaskulären Überwachung“, die allerdings nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen sollen.

Der pU hat hierzu mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche nach Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Fingolimod gesucht.

Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet (zur weiteren Begründung siehe auch 2.7.2.7).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie zur Nutzenbewertung von Fingolimod für die Population mit vollständiger Vorbehandlung (Fragestellung 1). Dabei handelt es sich

um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie TRANSFORMS, in der Fingolimod mit IFN- β 1a verglichen wurde.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie wird gefolgt.

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Der pU schließt für diese Patientenpopulation ebenfalls die Studie TRANSFORMS ein.

Diese Studie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, jedoch nicht geeignet und wird für diese Fragestellung daher nicht herangezogen (zur weiteren Begründung 2.7.1 und 2.7.2.1).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU schließt eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod ein (TRANSFORMS). Die Angaben zum Studiendesign der TRANSFORMS-Studie sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Population

Kriterium der hochaktiven RRMS

Bei der Beschreibung der Studienpopulation gibt der pU an, dass erwachsene Patienten mit einer RRMS eingeschlossen waren, deren Diagnose über die 2005 revidierten McDonald-Kriterien erfolgte [5]. Die Patienten sollten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 Schübe erfahren haben oder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr. Der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Hinsichtlich der Vorbehandlung wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Der pU gibt an, in seiner Bewertung ausschließlich Patienten mit einer hochaktiven RRMS zu betrachten. Inwieweit die in seinen Analysen berücksichtigten Patienten die Zulassungsvoraussetzungen für eine hochaktive RRMS erfüllen (beispielsweise Vorliegen und Anzahl von T2-hyperintensiven Läsionen im kranialen MRT), geht aus den Angaben in Modul 4 nicht hervor. Detaillierte Angaben finden sich jedoch in einer Tabelle, die der pU als Referenz in Modul 3 des Dossiers (Abschnitt 3.2.3) nennt [6]. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass die vom pU in seinen Analysen betrachteten Patientenpopulationen die

entweder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr (und entweder mindestens 1 Gadolinium-anreichernde Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen bei Studieneinschluss aufwiesen) oder die gleich viele oder mehr Schübe im Vergleich zum Vorjahr hatten. Diese Angaben erfüllen die in der Fachinformation von Fingolimod geforderten Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität [4]. Somit kann sicher davon ausgegangen werden, dass die vom pU eingeschlossenen Patienten eine hohe Krankheitsaktivität der RRMS haben und der Zulassung entsprechen.

Unterteilung und Auswertung der Patientenpopulation

Der pU unterteilt die Patientenpopulation der Studie mit einer hochaktiven RRMS in 2 Populationen: Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben und Patienten, die keine vollständige Therapie mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben.

Für die beiden vom pU betrachteten Subpopulationen führt der pU Auswertungen durch, die er als primäre Analysen bezeichnet. Ergänzend zu den primären Analysen führt der pU Sensitivitätsanalysen durch (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18).

Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

In der primären Analyse für die Subpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS mit einer vollständigen Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie betrachtet der pU im Fingolimod-Arm alle Patienten, die mit IFN- β oder Glatirameracetat vorbehandelt waren und im IFN- β -Arm nur die Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt waren. Die Randomisierung der Studie ist somit aufgehoben. Die Ergebnisse dieser Auswertung können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

In der vom pU als Sensitivitätsanalyse bezeichneten Auswertung analysiert der pU sowohl im Fingolimod-Arm als auch im IFN- β -Arm alle Patienten, die vor der Randomisierung zuletzt Glatirameracetat erhalten haben und zum Zeitpunkt der Randomisierung auf Fingolimod bzw. IFN- β umgestellt wurden. In diese Sensitivitätsanalyse geht somit ausschließlich eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population der Patienten ein, die trotz einer Behandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β eine hochaktive RRMS aufweisen. Entsprechend werden die Ergebnisse dieser Auswertung für die Bewertung von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen. Dabei ist allerdings anzumerken, dass die Aussagen aus dieser Auswertung auf sehr geringen Patientenzahlen beruhen (Fingolimod-Arm: 17 Patienten, IFN- β -Arm: 25 Patienten).

Tabelle 17: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie - Übersicht über die vom pU durchgeführten Analysen zur Nutzenbewertung von Fingolimod vs. IFN- β 1a

Subpopulation	Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie	Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung			
		Primäre Analyse	N	Sensitivitätsanalyse	N
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit KMT	Fingolimod	GA oder IFN- β	140	GA	17
	IFN- β 1a	GA	25	GA	25

GA: Glatirameracetat; IFN- β : Interferon-beta; KMT: krankheitsmodifizierender Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; vs.: versus

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN- β)

Die primäre Analyse sowie auch die vom pU als Sensitivitätsanalyse bezeichnete Auswertung für die Subpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Therapie mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie erhalten haben, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. In der primären Analyse betrachtet der pU im Fingolimod-Arm ebenfalls alle mit IFN- β oder Glatirameracetat vorbehandelten Patienten und im IFN- β -Arm pU nur die Patienten, die bereits mit IFN- β vorbehandelt waren (Aufhebung der Randomisierung). In der Sensitivitätsanalyse analysiert der pU sowohl im Fingolimod-Arm als auch im IFN- β -Arm alle Patienten, die vor der Randomisierung zuletzt IFN- β erhalten haben. Beide Analysen sind für die vorliegende Nutzenbewertung zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod nicht geeignet, da jeweils Patienten mit einer IFN- β -Vorbehandlung in die Analysen eingeschlossen werden. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die von der Zulassungserweiterung betroffenen Patienten. Dies betrifft Patienten, die trotz einer Behandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β , eine hochaktive RRMS aufweisen.

Tabelle 18: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie - Übersicht über die vom pU durchgeführten Analysen zur Nutzenbewertung von Fingolimod vs. IFN- β 1a

Subpopulation	Behandlungsarm in der TRANSFORMS-Studie	Letzte Vorbehandlung vor Randomisierung			
		Primäre Analyse	N	Sensitivitätsanalyse	N
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit KMT	Fingolimod	GA oder IFN- β	63	IFN- β	54
	IFN- β 1a	GA	56	IFN- β	56

GA: Glatirameracetat; IFN- β : Interferon-beta; KMT: krankheitsmodifizierender Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; vs.: versus

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, warum die Ergebnisse der TRANSFORMS-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Er begründet dies damit, dass die Studienpopulation in ihren demografischen und anderen Charakteristika zu Studienbeginn sowie der Diagnose und der Vorbehandlung strukturell gleich zur RRMS-Population in Deutschland ist.

Die Angaben sind bezogen auf die Patientenpopulation mit einer RRMS nachvollziehbar. Allerdings trifft der pU keine Aussagen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patienten mit einer hochaktiven RRMS auf den deutschen Versorgungskontext.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2, Anhang 4-F) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zur eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Dieser Bewertung wird gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird nur eine Teilpopulation der Studienpopulation betrachtet. Aufgrund der sich daraus ergebenden geringen Gruppengröße besteht eine erhöhte Gefahr von Imbalancen zu Baseline.

Das Verzerrungspotenzial für einzelne Endpunkte wird im Folgenden nur für die in Abschnitt 2.7.2.4.3 als für die Nutzenbewertung relevant angesehenen Endpunkte diskutiert.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als niedrig. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitsschübe (Zeit bis zum ersten bestätigten Schub, Patienten mit bestätigtem Schub, jährliche Schubrate), Behinderungsprogression (Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression und Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression), SUE und Abbruch wegen UE wird dieser Bewertung gefolgt.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung anhand des MSFC-z-Scores und Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D gehen die Daten eines Anteils von Patienten in die jeweiligen Auswertungen des pU nicht ein. Da dieser Anteil zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden ist (> 15 Prozentpunkte) sind die Ergebnisse für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Da deshalb auch von der Betrachtung der 3 Subskalen des MSFC (T12-FW, 9-HPT, PASAT-3) abgesehen wird, wird auf die Beurteilung des Verzerrungspotenzials dieser 3 Subskalen verzichtet.

Für die Fragebögen PRIMUS QoL, PRIMUS Activities und mFIS beschreibt der pU, dass Daten anhand dieser Instrumente gemäß Studienprotokoll nur in den 8 Ländern (von 18 Ländern) erhoben wurden, für die validierte Versionen in der Landessprache vorlagen. Der

pU beschreibt in seinem Dossier, dass die Nichtberücksichtigungsanteile der Patienten in der Auswertung der beiden von ihm als relevant erachteten Subpopulationen jeweils weniger als 20 % betragen und die Behandlungsarme sich im Nichtberücksichtigungsanteil um weniger als 15 Prozentpunkte unterscheiden. Aus dem Text des pU geht nicht hervor, ob diese Angaben auch auf diejenige für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation zutreffen, die der pU in von ihm als Sensitivitätsanalysen bezeichneten Untersuchungen berücksichtigt (Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben). Entnimmt man die Information zur Länderzugehörigkeit der Probanden mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β erhalten haben, aus mehreren der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen nach Land, lässt sich schließen, dass im Fingolimod-Arm 12 oder 13 Probanden und im IFN- β -Arm 13 oder 14 Probanden aus Ländern mit einer validierten Sprachversion stammen. Damit lässt sich eine Abschätzung für die Anteile der Nichtberücksichtigten an den Probanden, für die eine validierte Sprachversion existiert, vornehmen. Für PRIMUS QoL und mFIS liegen diese Nichtberücksichtigungsanteile zwischen 8 % und knapp 15 % und für PRIMUS Activities zwischen 12 % und knapp 19 %. Der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Armen liegt für PRIMUS QoL und mFIS zwischen knapp 8 und gut 21 Prozentpunkten und für PRIMUS Activities zwischen gut 15 und knapp 29 Prozentpunkten.

Damit sind die Daten zu diesen Fragebögen nicht verwertbar. Bei PRIMUS Activities ist der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Armen zu hoch (> 15 Prozentpunkte). Bei PRIMUS QoL und mFIS kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Unterschiede in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Armen bestehen. Da sich für diese Endpunkte auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten, hat der Ausschluss keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 erwähnt, wurden die Endpunkte und Analysen, die der pU in seinem Dossier heranzieht, hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung überprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität (Todesfälle): Eingeschlossen

Morbidität

Die Endpunkte Schübe und Behinderungsprogression werden teilweise über die EDSS gemessen. Es fehlt eine formale Validierung dieser Skala. Die EDSS ist als Skala im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert, hat aber Schwächen [9,10]. Eine bekannte 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 Endpunkterheber [9]. Diese Maßnahmen werden gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll für die Studie TRANSFORMS als gegeben angesehen. Die EDSS-basierten Endpunkte Behinderungsprogression und Schübe sind jedoch für die Nutzenbewertung relevant.

- Schübe

- Zeit bis zum ersten bestätigten Schub: Eingeschlossen.

Der pU stellt für diesen Endpunkt im Modul 4 Kaplan-Meier-Kurven dar. Zudem gibt der pU das zugehörige HR zum Anteil schubfreier Patienten zu Monat 12 an. Für die adäquate Auswertung der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub wird zusätzlich zum HR die Angabe der medianen Zeiten als unterstützende Information angesehen. Diese werden in der Studie allerdings nicht erreicht.

- Anteil schubfreier Patienten: Eingeschlossen (komplementär als Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub dargestellt)

Der pU führt für den Anteil der schubfreien Patienten eine Kaplan-Meier-Analyse durch. Im Bericht werden die Anteile der Patienten mit einem Ereignis dargestellt (Bezeichnung des Endpunkts: Anteil Patienten mit bestätigtem Schub). Diese Daten wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven, die der pU in Modul 4 des Dossiers dargestellt hat, abgelesen. Der vom pU dargestellte Endpunkt des Anteils der Patienten ohne bestätigten Schub (gemessen mittels EDSS) wird in der Nutzenbewertung in vereinfachter Form dargestellt, wobei die komplementäre Angabe (Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub) angegeben wird.

- Jährliche Schubrate: Eingeschlossen.
 - Anzahl Schübe nach Schweregrad, Steroidbehandelte Schübe und hospitalisierungspflichtige Schübe: Nicht eingeschlossen.

Der pU betrachtet in seiner Bewertung die Anzahl der Schübe nach Schweregrad, die Anzahl der steroidbehandelten Schübe und die Anzahl der hospitalisierungspflichtigen Schübe. Die vom pU gewählte Analysemethode ist nicht adäquat, da die potenzielle Abhängigkeit in den Daten (ggf. mehrere Schübe je Patient) nicht ausreichend beachtet wird. Für keine der 3 Operationalisierungen werden die Daten für die

Nutzenbewertung verwendet. Die Ergebnisse zur Anzahl der Schwere der Schübe werden jedoch ergänzend dargestellt.

- **Behinderungsprogression**

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. Entsprechend der Leitlinie der EMA wird 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 [9]. 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 aber als gering angesehen. Das Progressionskriterium wird als etabliert angesehen und in der Nutzenbewertung akzeptiert.

- Zeit bis zur ersten bestätigten Progression der Behinderung zu Monat 12: Eingeschlossen.
- Anteil der Patienten ohne bestätigte Behinderungsprogression (komplementär als Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression dargestellt): Eingeschlossen.

Der pU führt für den Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression eine Kaplan-Meier-Analyse durch. Für den Bericht wird die Auswertung als Anteile der Patienten mit Ereignis im Bericht verwendet (Bezeichnung des Endpunkts: Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression). Diese Daten konnten aus den Kaplan-Meier-Kurven des pU in Modul 4 des Dossiers abgelesen werden. Der vom pU dargestellte Endpunkt des Anteils der Patienten ohne bestätigte Behinderungsprogression (gemessen mittels EDSS) wird im Bericht in vereinfachter Form berücksichtigt, wobei die komplementäre Angabe (Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression) angegeben wird.

- **Schweregrad der Behinderung**

Das MSFC ist ein Instrument zur Erfassung der neurologischen Leistung [10,11]. Es besteht aus 3 Dimensionen: Messfunktionen Armfunktion (Nine-Hole Peg Test [9-HPT]), Beinfunktion (Timed 25-foot walking Distance [T25-FW]) sowie einer Beurteilung der kognitiven Funktion (Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT-3]). Das MSFC wird 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, die methodologische Limitierungen hat und bei der unklar ist, was ein gewisser Effekt für die Patienten tatsächlich bedeutet [12]. Eine Betrachtung der Relevanz der beobachteten Unterschiede wäre deshalb

notwendig gewesen. Diese hat der pU nicht durchgeführt. Dies hat aber keine Auswirkung auf die Nutzenbewertung, da zum einen aufgrund des hohen Unterschieds fehlender Werte zwischen den Armen (> 15 %) in der Gesamtskala (MSFC-z-Score) die Daten nicht interpretierbar waren und daher auch die Daten der Subskalen nicht herangezogen wurden und zum anderen der Effekt für die relevante Teilpopulation nicht statistisch signifikant war.

- **Fatigue**

- mFIS (modified Fatigue Impact Scale): Das Instrument wird vom Institut als valide eingestuft und daher in die Bewertung eingeschlossen.

Der pU verwendet zur Erfassung der Fatigue den mFIS-Fragebogen. Dieser umfasst kognitive, physische und psychosoziale Funktionen. Im Studienbericht zur Studie TRANSFORMS wird beschrieben, dass der 39 Items umfassende Fragebogen des mFIS in der Studie verwendet wurde und diese Daten in den angehängten Tabellen dargestellt sind. Im Textteil des Studienberichts sollten die Daten des kondensierten nur 22 Items umfassende Fragebogen, UFIS (Unidimensional Fatigue Impact Scale), dargestellt werden. Bei Vergleich der Daten beider Tabellen fällt allerdings auf, dass diese Werte identisch sind. Im Dossier des pU wird nicht adressiert, welcher Fragebogen und welche Fragen für die Auswertung der Fatigue vom pU herangezogen wurden. Entsprechend ist unklar, ob die im Dossier dargestellte Auswertung auf dem mFIS oder dem UFIS Fragebogen basieren.

Zudem ist anzumerken, dass der mFIS (wie auch beide PRIMUS-Fragebögen) in der Studie TRANSFORMS nur in den Ländern erhoben wurde, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war. Dies sind: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und die Vereinigten Staaten. Der pU macht keine Angaben dazu wie viele Patienten der für die Bewertung relevanten Population in die Auswertung dieses Fragebogens (mFIS) hätten eingehen müssen. Er verweist ausschließlich darauf, dass der Nichtberücksichtigungsanteil in den beiden für ihn relevanten Populationen bei weniger als 20 % liegt und die Behandlungsarme sich in Bezug auf die Nichtberücksichtigungsanteile um weniger als 15 Prozentpunkte unterscheiden. Angaben zu der für die Bewertung relevanten Patientenpopulation fehlen. Nach eigenen Berechnungen liegt der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen für den mFIS zwischen den Armen zwischen knapp 8 und 21 Prozentpunkten (Abschnitt 2.7.2.4.2). Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- **Aktivitäten des täglichen Lebens**

- PRIMUS Activities: Der Fragebogen wird vom Institut als valide akzeptiert und die Ergebnisse in der Nutzenbewertung eingeschlossen.

Der PRIMUS ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS [13]. Der PRIMUS ist

aufgeteilt in 3 Teilbereiche: PRIMUS Symptoms, PRIMUS Activities und PRIMUS QoL. In der Studie TRANSFORMS werden der PRIMUS Activities und der PRIMUS QoL verwendet, die beide als validiert anzusehen sind. Analog zum mFIS wurde der PRIMUS Activities vom pU nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und die Vereinigten Staaten). Der pU macht keine Angaben dazu wie viele Patienten der für die Bewertung relevanten Population in die Auswertung dieses Fragebogens hätten eingehen müssen. Die Angaben des pU zu den Nichtberücksichtigungsanteilen beziehen sich nicht auf die relevante Population. Nach eigenen Berechnungen liegt der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Armen zwischen 15 und knapp 29 Prozentpunkten (Abschnitt 2.7.2.4.2). Somit sind die möglichen Werte der Nichtberücksichtigungsanteile zu hoch, die Daten zum PRIMUS Activities wurden daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

- Gesundheitszustand
 - EQ-5D-VAS: Eingeschlossen

Der pU zieht die EQ-5D-VAS zur Bewertung des momentanen Gesundheitszustands des Patienten heran. Hierzu schätzt der Patient anhand einer visuellen Analogskala zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) seinen Gesundheitszustand ein. Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft. In der Analyse zum EQ-5D war der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den beiden Gruppen größer als 15 Prozentpunkte. Daher waren die Daten zum EQ-5D-VAS für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D:
 - EQ-5D-Indexwert: Nicht eingeschlossen.

Der pU zieht den Fragebogen EQ-5D in seine Nutzenbewertung ein. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS). Die VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst. Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- PRIMUS QoL: Der Fragebogen wird als valide akzeptiert und die Ergebnisse in der Nutzenbewertung eingeschlossen.

Wie bei mFIS und PRIMUS Activities macht der pU keine Angaben dazu wie viele Patienten der für die Bewertung relevanten Population in die Auswertung dieses Fragebogens (PRIMUS QoL) hätten eingehen müssen. Die Angaben des pU zu den

Nichtberücksichtigungsanteilen beziehen sich nicht auf die relevante Population. Nach eigener Berechnung liegt der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Armen zwischen knapp 8 und gut 21 Prozentpunkten (Abschnitt 2.7.2.4.2). Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Daten zum PRIMUS-QoL daher analog zu mFIS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: Nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtraten SUE: Eingeschlossen.
- Abbrüche aufgrund UE: Eingeschlossen.
- Weitere vom pU genannte spezifische UE: Nicht eingeschlossen.

Der pU stellt für die relevante Population der vorliegenden Nutzenbewertung in seiner Bewertung keine vollständige Analyse aller im Studienverlauf aufgetretenen spezifischen UE für die relevante Population dar, sondern bezieht sich nur auf ausgewählte, laut pU relevante UEs. Diese relevanten UEs sind den Angaben des pU zufolge die im Risk-Management-Plan identifizierten Risiken. Hierbei lassen sich für die für die Bewertung relevante Population teilweise auffällige aber nicht statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Fingolimod (grippeähnliche Symptome) als auch zu Ungunsten von Fingolimod (Infektionen und Lebererkrankungen) feststellen. Da insgesamt eine vollständige Übersicht der in der relevanten Patientenpopulation aufgetretenen spezifischen Nebenwirkungen fehlt, können diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens oder höheren Schadens von Fingolimod herangezogen werden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da für die Gesamtmortalität keine Fälle auftraten, wurden für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen vom pU durchgeführt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU führt Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Zentrum / Ländereffekten für folgende Endpunkte durch: Krankheitsschübe, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities), Fatigue (mFIS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, PRIMUS-QoL) und Nebenwirkungen (UE, SUE, Abbruch aufgrund UE).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen nur zu den Endpunkten in Erwägung gezogen, deren Ergebnisse in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen und für die sich mindestens ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ergibt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Diese Kriterien sind nur für den

Endpunkt SUE und die 3 binären Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere erfüllt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Beim Endpunkt SUE tritt in jedem Behandlungsarm nur je 1 Ereignis auf. Diese beiden Ereignisse treten für die 3 binären Subgruppenmerkmale jeweils in den beiden unterschiedlichen Subgruppen auf. Somit sind diese Ergebnisse in diesem Fall nicht sinnvoll interpretierbar. Daher werden die Subgruppenanalysen zu SUE für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen finden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Der pU führt eine Suche nach nichtvergleichenden (einarmigen) Studien jeglicher Studiendauer mit erwachsenen Patienten mit RRMS zur kardiovaskulären Überwachung bei Fingolimod durch. Er identifiziert 4 offene, einarmige Studien und leitet hieraus ab, dass kein erhöhtes Risiko symptomatischer und schwerwiegender kardialer Ereignisse für Fingolimod besteht. Diese Ergebnisse dienen nach Aussage des pU der „Darstellung der kardiovaskulären“ Überwachung und nicht der Nutzenbewertung.

Die vom pU identifizierten Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod zu treffen. Daher werden diese Unterlagen nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod berücksichtigt und nicht weiter kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise ausschließlich auf die beiden Populationen der Patienten, die eine vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit

mindestens einer krankheitsmodifizierenden Vorbehandlung erhalten haben bzw. Patienten, die keine vollständige (< 1 Jahr) Therapie mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Vorbehandlung erhalten haben. Aufgrund der aus seiner Sicht hohen Ergebnissicherheit und Aussagekraft der eingeschlossenen Studie TRANSFORMS sieht er die Studie als geeignet an, um den Zusatznutzens für diese beiden Patientenpopulationen valide zu bewerten.

Separate Aussagen zu den beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulationen trifft der pU nicht (Patienten mit hochaktiver RRMS: vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β] bzw. keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie [andere als IFN- β]). Auch bezieht der pU seine Aussagen nicht allein auf die Population, die von der Zulassungserweiterung umfasst ist. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Da der pU seine Aussagen nicht auf die interessierende Population bezieht, werden die Angaben nicht weiter kommentiert.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen. In Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers legt der pU jedoch dar, dass unterstützend Ergebnisse zur „Darstellung der kardiovaskulären Überwachung“ von Fingolimod präsentiert werden. Diese sollen nach Angaben des pU nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod einfließen. Die Angaben werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht keine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS). In der aktuellen Fachinformation von Mai 2014 findet sich gegenüber der Vorgängerversion keine Einschränkung auf eine Vorbehandlung mit IFN- β . Hiernach ist Fingolimod jetzt uneingeschränkt für die Behandlung von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität indiziert, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden [4].

In der vorliegenden Bewertung ist nur die Gruppe an Patienten zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Diese differenziert der G-BA in Abhängigkeit der Dauer der Vorbehandlung in 2 Gruppen:

- Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr) und
- Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patienten mit hochaktiver RRMS ein Bedarf an einer oralen Darreichungsform eines Arzneimittels besteht.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation auf Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) erhoben werden. Im Jahr 2011 hatten demnach 213 237 GKV-Patienten eine gesicherte, ambulante Diagnose der entsprechenden Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS“ (ICD-10 G35-G37) [14].

In Tabelle 3-5 in Modul 3A des Dossiers (Seite 36 ff.) wird die methodische Herleitung der Anzahl von Patienten mit RRMS dargestellt. Die Zielpopulation mit der entsprechenden MS-Diagnose wird über 5 weitere Schritte ausgehend von 213 237 GKV-Patienten ermittelt:

- 1) Zunächst wird der Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose (ICD-10 G35) unter den Patienten ermittelt, die der Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS“ zugewiesen wurden. Der pU entnimmt den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Häufigkeit von stationären Hauptdiagnosen für das Jahr 2011, dass dieser Anteil 94,99 % der Patienten entspricht [15].
- 2) Der pU zieht die Daten des Statistischen Bundesamtes weiterhin zur Ermittlung des Anteils der erwachsenen Patienten heran: Der Anteil der Patienten, die als Hauptdiagnose eine MS-Diagnose haben und zwischen 15 und 19 Jahre alt sind, beträgt 1,8 % [15]. Aufgrund von Unsicherheit gibt der pU eine Spanne für die GKV-Zielpopulation (0 bis 1,8 % unter 18-jährige).
- 3) Anschließend ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die an RRMS erkrankt sind. Gemäß den Daten des Deutschen MS-Registers sind es 57 % der Patienten mit MS (Stand Mitte 2009) [16].
- 4) Zur Ermittlung des Anteils der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zieht der pU 2 Datenquellen heran. Anhand der Daten des deutschen MS-Registers [16] errechnet der pU einen Anteil der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie von 70,46 %. Aus der TYPIC-Studie (2011) leitet der pU einen Anteil von 79,63 % für diesen Fall ab [17]. Die Werte nutzt der pU als Unter- bzw. Obergrenze für die weiteren Berechnungen.
- 5) Der pU schätzt die Anzahl der RRMS-Patienten, die trotz der Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie unter einer hohen Krankheitsaktivität leiden, anhand der TYPIC-Studie [17]. 24 % der RRMS-Patienten erfüllen die ersten beiden der 3 Definitionskriterien aus der Fach- und Gebrauchsinformation („während der Therapie im vergangenen Jahr mindestens einen Schub und (1) mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder (2) mindestens eine Gadolinium anreichende Läsion aufweisen. (3) Ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.“).

Es ergibt sich eine geschätzte Spanne für die GKV-Zielpopulation von 19 173 bis 22 065 Patienten.

Angaben zur Verteilung der beiden Subpopulationen nach Dauer der Vorbehandlung ($DMT \geq 1$ Jahr, $DMT < 1$ Jahr) entnimmt der pU aus der TYPIC-Studie und aus IMS-Health Daten. Er errechnet einen Mittelwert: 64,96 % (12 455 bis 14 333) der Patienten standen unter einer Vorbehandlung ≥ 1 Jahr und 35,04 % (6718 bis 7732) < 1 Jahr.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU bezieht sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf das gesamte Anwendungsgebiet und nicht ausschließlich auf die Erweiterung. Insgesamt geht der pU bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor; sein Vorgehen weist jedoch einige Mängel auf. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Zu 1) Die vom pU verwendete Grundgesamtheit basiert ausschließlich auf einer gesicherten ambulanten Diagnose ICD-10 G35-G37. Weitere Validierungskriterien (z.B. stationäre Diagnose, 2 Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen) fanden keine Anwendung. Die vom pU angegebene GKV-Population mit einer MS-Diagnose ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Zu 3) Der Anteil der RRMS-Patienten unterscheidet sich von dem, der im Dossier zu Dimethylfumarat (57 % vs. 55 %) angegeben wurde [18]. Der pU bezieht sich im vorliegenden Dossier auf die Untersuchung von Khil et al. (2009), die nur auf 8695 Patienten basiert [19]. Im Dossier zu Dimethylfumarat bezieht man sich auf eine Auswertung einer größeren Stichprobe des MS-Registers (N = 23 949) [18]. Jedoch ist die Abweichung sehr gering.

Zu 4) Im Zuge der Ermittlung des Anteils der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie berücksichtigt der pU die Wirkstoffe IFN- β , Glatirameracetat und Natalizumab. Da sich die vorliegende Dossierbewertung nur auf die Erweiterung des Anwendungsgebiets bezieht, dürften jetzt nur die Patienten gezählt werden, die mit einer anderen für MS zugelassenen Medikation als IFN- β behandelt werden. Berücksichtigt man diese Vorgabe bei der Ermittlung des Anteils aus dem MS-Register, liegt der Anteil der RRMS-Patienten, die mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt wurden, ungefähr bei 30 % [16]. Daraus ergibt sich eine Spanne für die GKV-Zielpopulation von 8234 bis 8385 Patienten. Die Angaben zur Verteilung der Dauer der Vorbehandlung können übertragen werden: Damit werden 5349 bis 5447 Patienten unter einer Vorbehandlung von ≥ 1 Jahr und 2885 bis 2938 Patienten unter einer Vorbehandlung von < 1 Jahr ermittelt.

Diese Angabe stellt eine Unterschätzung dar, da die Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden (siehe Fachinformation [4]), durch den pU nicht einbezogen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz der MS aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Bei der Kostendarstellung für die

zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für das Präparat Avonex mit dem Wirkstoff IFN- β 1a dargestellt. Die Kosten für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN- β 1a sowie für die beiden anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffe (Glatirameracetat und IFN- β 1b) fehlen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [4,20].

3.2.2 Verbrauch

Der pU berücksichtigt die bei Avonex (IFN- β) erforderliche Aufitrationsphase nicht. Die weiteren Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel dargestellt.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Fingolimod und Avonex (IFN- β) stellt der pU nachvollziehbar dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für ein großes Blutbild, die Leberfunktionstests und die ophthalmologische Kontrolluntersuchung für Fingolimod sind plausibel.

Die Kosten für fiebersenkende Analgetika beim Einsatz von IFN- β sind plausibel, aber keine zwingende GKV-Zusatzleistung, da die deutsche Leitlinie auch die Gabe von Paracetamol empfiehlt. Wird Paracetamol berücksichtigt, fallen hier keine Kosten für die GKV an, da es sich bei Paracetamol um ein OTC-Präparat handelt, das nicht in Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinien gelistet ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Fingolimod sind mit 21 001,96 € pro Patient in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für IFN- β von 20 202,47 € pro Patient sind in der Größenordnung ebenfalls plausibel. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN- β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Fingolimod angesichts der verfügbaren MS-Therapeutika von einem Versorgungsanteil von ca. 65 % aus. Dies entspricht 12 462 bis 14 342 Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Spanne für die GKV-Zielpopulation stellt aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die Zulassungserweiterung eine Überschätzung dar. Bezieht man bei der Anteilsberechnung der

Patienten, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, die Patienten, die mit IFN- β behandelt wurden nicht ein, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 8234 bis 8385 Patienten. Diese Angabe stellt wiederum eine Unterschätzung dar, da die Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden, durch den pU nicht einbezogen wurden.

Die Jahrestherapiekosten für Fingolimod und Avonex sind plausibel. Bei der Kostendarstellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für das Präparat Avonex mit dem Wirkstoff IFN- β 1a dargestellt. Der pU stellt jedoch die Kosten weder für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN- β 1a noch für die beiden anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffe (Glatirameracetat und IFN- β 1b) dar.

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 Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 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 werden die Wirkmechanismen weiterer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet (z. B. Natalizumab) dargestellt. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation von Fingolimod.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex IV des EPAR) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fingolimod war bereits zugelassen zur Behandlung von RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die mit IFN- β vorbehandelt wurden (siehe Dossierbewertung A12-23 [3]). Das im Mai 2014 neu zugelassene Anwendungsgebiet von Fingolimod bezieht nun auch Patienten ein, die mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β vorbehandelt wurden [4]:

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 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

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das neue Anwendungsgebiet und damit auf Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN- β .

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	GA oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	Fortführung der mit GA ^b begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.</p> <p>GA: Glatirameracetat; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>		

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

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

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	19 173 – 22 065 ^a	Die Spanne für die GKV-Zielpopulation stellt aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die Zulassungserweiterung eine Überschätzung dar. Bezieht man bei der Anteilsberechnung der Patienten, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, die Patienten, die mit IFN-β behandelt wurden, nicht ein, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 8234 bis 8385 Patienten. Diese Angabe stellt jedoch eine Unterschätzung dar, da die Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden, nicht einbezogen wurden.
	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	12 455 – 14 333 ^a	Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation stellt aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die Zulassungserweiterung eine Überschätzung dar. Bezieht man bei der Anteilsberechnung der Patienten, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, die Patienten, die mit IFN-β behandelt wurden, nicht ein, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 5349 bis 5447 Patienten. Diese Angabe stellt jedoch eine Unterschätzung dar, da die Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unveränderte oder vermehrte Schubraten oder anhaltend schwere Schübe aufweisen, nicht miteinbezogen wurden.
	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	6718 – 7732 ^a	Die Spanne für die GKV-Zielpopulation stellt aufgrund der fehlenden Einschränkung auf die Zulassungserweiterung eine Überschätzung dar. Bezieht man bei der Anteilsberechnung der Patienten, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt wurden, die Patienten, die mit IFN-β behandelt wurden, nicht ein, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 2885 bis 2938 Patienten. Diese Angabe stellt jedoch eine Unterschätzung dar, da die Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unveränderte oder vermehrte Schubraten oder anhaltend schwere Schübe aufweisen, nicht miteinbezogen wurden.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	21 001,96 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	21 001,96 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel
GA oder IFN-β 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie ^b	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	20 202,47 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN-β 1a pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU stellt jedoch die Kosten weder für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN-β 1a noch für die beiden anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffen dar.
Fortführung der mit GA ^c begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf GA oder IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Therapie mit krankheitsmodifizierender Therapie (andere als IFN-β)	keine Angaben des pU	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für IFN-β 1a in Höhe von 20 202,47 pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU stellt jedoch die Kosten weder für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN-β 1a noch für die beiden anderen vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffen dar.
<p>a: Angaben des pU</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c: Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation auch IFN-β als ggf. fortzuführende Therapie benannt. Für die Bewertung der Erweiterung des Anwendungsgebiets ist diese Benennung jedoch nicht relevant.</p> <p>GA: Glatirameracetat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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.

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 05.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. 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.
6. Novartis. Study FTY720D2302 (Transforms); additional analysis: patient numbers per new-defined subpopulation [unveröffentlicht]. 2014.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis: draft [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 28.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf.
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. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 1999; 5(4): 244-250.

12. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 58.
13. 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.
14. Bundesversicherungsamt. Festlegung der im RSA zu berücksichtigenden Krankheiten durch das BVA; Anhang 3: Berechnungsergebnisse 2014 [online]. 01.03.2013 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Festlegung_Krankheitsauswahl_2014.zip.
15. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten: 2011 [online]. 13.03.2013 [Zugriff: 25.08.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301117015.xls;jsessionid=698DE686D65F5991808E7862DC055B2C.cae4?_blob=publicationFile.
16. Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie. *Aktiv* 2009; (224): 8-9.
17. Maeurer 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.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dimethylfumarat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 25.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 202). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
19. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. MS in Deutschland: Ziele und Ergebnisse des MS-Register-Projekts der DMSG [online]. 2009 [Zugriff: 04.06.2014]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschue_2009_ms_in_deutschland.pdf.
20. Biogen idec. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 25.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Der pU legte in seinem Dossier keine ausführlichen Daten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden Ereignissen und Abbrüchen wegen UE für die relevante Teilpopulation vor. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Darstellung der Daten zu UE.

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater 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
Bergmann, Arnfin	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	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

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

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?