

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 23.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	39

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben .....	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung ( $< 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.....	15
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS .....	18
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben .....	23
Tabelle 1-13: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung ( $< 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben .....	24
Tabelle 1-14: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS .....	26
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle  
Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 35

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
9-HPT	9-Hole Peg Test (Bestandteil des MSFC)
ARR	Annualized Relapse Rate [Jährliche Schubrate]
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	Complete Blood Count [Großes Blutbild]
DMT	Disease-Modifying Therapy [Krankheitsmodifizierende Therapie]
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen EQ-5D (5 Dimensionen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN-beta	Interferon-beta
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
mFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
n. e.	not estimable [nicht schätzbar]
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 min auditory test
PPMS	Primär Progrediente Multiple Sklerose
PRIMUS	Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Schubförmig-remittierende MS ]
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
S1P	Spingosin-1-Phosphat
T25-FW	25-Foot Timed Walking Test (Bestandteil des MSFC)
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal [Obergrenze des Normalwerts]
ZNS	Zentrales Nervensystem

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Frimley Business Park Camberley, GU16 7SR Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Fingolimod</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Gilenya®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA27</b>

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

Fingolimod ist ein S1P-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den S1P-Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptoren auf den Zellen im zentralen Nervensystem binden kann. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eine Umverteilung der Lymphozyten bewirkt, es findet keine Depletion statt. Durch diese Umverteilung wird die Infiltration autoaggressiver Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären.

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

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe „A“ bis „Z“.

b: Kodierung „A“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$  Jahr) erhalten haben. Kodierung „B“ bezieht sich auf RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$  Jahr) erhalten haben.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	
a: Patienten, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, sind Teil des in Tabelle 1-5 aufgeführten Anwendungsgebiets, aber nicht Gegenstand dieses Dossiers.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	Glatirameracetat
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	IFN-beta 1a oder 1b
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität, 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:  $\geq 1$  Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose:

zweckmäßige Vergleichstherapie:

Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b.

Aus dem Anwendungsgebiet und den zugeordneten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nur die nachfolgend beschriebenen Subpopulationen für das vorliegende Dossier relevant: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Subpopulation A der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$  Jahr) erhalten haben, ist somit Glatirameracetat.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation B der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben, ist somit IFN-beta 1a oder 1b. Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer IFN-beta 1a i.m. (Avonex<sup>®</sup>) gewählt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Subpopulation C der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ist somit zwischen Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b wählbar. Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer IFN-beta 1a i.m. (Avonex<sup>®</sup>) gewählt.

Patienten, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN-beta erhalten haben, sind nicht Gegenstand dieses Dossiers.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

#### **Subpopulation A: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben**

Für die relevante Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, wurde ein indirekter Vergleich von Fingolimod mit Glatirameracetat durchgeführt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs stellen sich wie folgt dar:

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirektem Vergleich – Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Endpunkte zu Monat 24	Fingolimod 0,5 mg vs. Glatirameracetat	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Krankheitsschübe:</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,68 [0,54; 0,86]	0,001
• Anteil schubfreier Patienten	RR = 1,25 [1,06; 1,48]	0,008
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>		
• Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression	RR = 0,86 [0,59; 1,26]	0,447
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>		
• Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	RR = 1,20 [0,71; 2,02]	0,501
• Anteil an Patienten mit Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 1,41 [0,69; 2,90]	0,350
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat zeigte sich im folgenden Endpunkt:

- **Krankheitsschübe:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter Glatirameracetat (Rate Ratio = 0,68;  $p < 0,001$ ). Der Anteil schubfreier Patienten zu Monat 24 war unter Fingolimod um 25 % höher (RR = 1,25;  $p = 0,008$ ).

Eine Analyse insbesondere auch auf Ebene einzelner bedeutsamer unerwünschter Ereignisse war aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht möglich. Zur Studie **CONFIRM** liegt nur eine Publikation vor. Eine Anfrage zur Übermittlung der Datensätze zur Studie wurde negativ beantwortet.

**Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben**

Für die relevante Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, stellen sich die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie **TRANSFORMS**) wie folgt dar:

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
• Todesfälle gesamt	keine	
<b>Morbidität</b>		
<b>Krankheitsschübe:</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,40 [0,19;0,85]	0,017
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,53 [0,25; 1,11]	0,093
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>		
• Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,75 [0,17; 3,35]	0,707



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC):</b>		
• Gesamt (MSFC-z)	MW-Differenz = 0,11 [-0,01; 0,24]	0,080
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	MW-Differenz = 0,40 [-1,32; 2,11]	0,648
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	MW-Differenz = -0,82 [-1,94; 0,30]	0,151
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	MW-Differenz = 2,49 [ 0,30; 4,68]	0,026
<b>Fatigue:</b>		
• U-FIS	MW-Differenz = -1,75 [-7,57; 4,06]	0,550
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens:</b>		
• PRIMUS-Activities-Score	MW-Differenz = -1,03 [-3,03; 0,96]	0,305
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>		
• Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,06 [0,93; 1,20]	0,373
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 3,11 [0,66; 14,75]	0,153
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,69 [0,12; 3,98]	0,679
• Relevante unerwünschte Ereignisse:		
Bradykardie/AV-Überleitungsstörungen	RR = 5,18 [0,25; 105,52]	0,285
Infektionen	RR = 0,97 [0,70; 1,35]	0,867
Hypertonie	RR = 9,33 [0,51; 169,21]	0,131
Lebererkrankungen	RR = 3,11 [0,66; 14,75]	0,153
Lymphopenie	RR = 5,18 [0,25; 105,52]	0,285
Leukopenie	RR = 5,18 [0,25; 105,52]	0,285

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Makulaödem	RR = 5,18 [0,25;105,52]	0,285
Malignitäten	RR = 2,07 [0,19; 22,21]	0,547
QT-Intervallverlängerung	RR = 3,11 [0,13; 74,70]	0,484
Grippeähnliche Symptome	RR = 0,03 [0,00; 0,51]	0,015
Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 1,04 [0,07; 16,17]	0,979
Posteriores Reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	n. e.	n. e.
Reproduktionstoxizität	RR = 0,21 [0,01; 4,22]	0,306
Bronchokonstriktion	RR = 5,18 [0,25; 105,52]	0,285
Varicella-Zoster-Virus-Infektion	RR = 3,11 [0,13; 74,70]	0,484
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b>		
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = -0,03 [-0,11; 0,04]	0,422
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = 1,31 [-4,29; 6,92]	0,642
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = -0,35 [-1,77; 1,07]	0,626
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; n. e.: not estimable (nicht schätzbar).		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i.m. zeigte sich in den folgenden Endpunkten:

- **Krankheitsschübe:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,40; p = 0,017).
- **Kognitive Funktion:**  
Fingolimod führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3; MW-Differenz = 2,49; p = 0,026).
- **Unerwünschte Ereignisse:**  
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,03; p = 0,015).

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

### Subpopulation C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Für die relevante Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS stellen sich die Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie **TRANSFORMS**) wie folgt dar:

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>		
• Todesfälle gesamt	Keine	
<b>Morbidität</b>		
<b>Krankheitsschübe:</b>		
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	Rate Ratio = 0,48 [0,24; 0,94]	0,031
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	HR = 0,54 [0,27; 1,09]	0,087

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko für eine Behinderungsprogression innerhalb von 12 Monaten</li> </ul>	HR = 0,95 [0,25; 3,53]	0,935
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC):</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamt (MSFC-z)</li> </ul>	MW-Differenz = 0,04 [-0,06; 0,14]	0,454
<ul style="list-style-type: none"> <li>Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)</li> </ul>	MW-Differenz = -0,50 [-1,22; 0,21]	0,165
<ul style="list-style-type: none"> <li>Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)</li> </ul>	MW-Differenz = 0,07 [-1,31; 1,45]	0,919
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kognitive Funktion (PASAT-3)</li> </ul>	MW-Differenz = 0,41 [-1,86; 2,68]	0,720
<b>Fatigue:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>U-FIS</li> </ul>	MW-Differenz = -3,57 [-8,24; 1,09]	0,132
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>PRIMUS-Activities-Score</li> </ul>	MW-Differenz = 0,18 [-2,31; 2,67]	0,888
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 1,00 [0,88; 1,13]	0,992
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	RR = 10,42 [0,57; 189,44]	0,113
<ul style="list-style-type: none"> <li>Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>	RR = 1,74 [0,30; 10,05]	0,535
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relevante unerwünschte Ereignisse:</li> </ul>		
Bradykardie/ AV-Überleitungsstörungen	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
Infektionen	RR = 1,09 [0,80; 1,50]	0,573
Hypertonie	RR = 1,16 [0,24; 5,52]	0,851
Lebererkrankungen	RR = 3,48 [0,73; 16,57]	0,117
Lymphopenie	n. e.	n. e.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte zu Monat 12	Fingolimod 0,5 mg vs. Interferon-beta 1a i.m. 30 µg	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Leukopenie	RR = 3,47 [0,14; 83,61]	0,443
Makulaödem	n. e.	n. e.
Malignitäten	RR = 5,79 [0,28; 118,12]	0,254
QT-Intervallverlängerung	RR = 0,58 [0,05; 6,23]	0,653
Grippeähnliche Symptome	RR = 0,05 [0,01; 0,35]	0,003
Reaktionen an der Einstichstelle	RR = 0,39 [0,04; 3,62]	0,405
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	n. e.	n. e.
Reproduktionstoxizität	n. e.	n. e.
Bronchokonstriktion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557
Varicella-Zoster Virus-Infektion	RR = 0,39 [0,02; 9,29]	0,557
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b>		
• EQ-5D-Indexwert	MW-Differenz = 0,05 [-0,01; 0,11]	0,075
• EQ-5D-VAS	MW-Differenz = 2,95 [-2,94; 8,84]	0,323
• PRIMUS-QoL	MW-Differenz = -0,93 [-2,43; 0,57]	0,220
HR: Hazard Ratio; KI- Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; n. e.: not estimable (nicht schätzbar)		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Eine Überlegenheit von Fingolimod gegenüber IFN-beta 1a i.m. zeigte sich in den folgenden Endpunkten:

- **Krankheitsschübe:**  
Unter Therapie mit Fingolimod traten statistisch signifikant weniger Krankheitsschübe pro Jahr auf als unter IFN-beta 1a i.m. (Rate Ratio = 0,48; p = 0,031).
- **Unerwünschte Ereignisse:**  
Unter Therapie mit Fingolimod litten statistisch signifikant weniger Patienten unter grippeähnlichen Symptomen als unter IFN-beta 1a i.m. (RR = 0,05; p = 0,003).

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

**Kardiale Sicherheit**

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

**Zusammenfassung**

In allen Subpopulationen zeigt sich Fingolimod der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie überlegen, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der Schubrate und der Vermeidung grippeähnlicher Symptome. Es konnte kein erhöhtes Risiko für symptomatische oder schwerwiegende kardiale Ereignisse festgestellt werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	ja
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	ja
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

**Subpopulation A: R RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben**

Für Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat.

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsschüben und des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 24 statistisch signifikant überlegen.

Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

<b>Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (<math>\geq 1</math> Jahr) mit IFN-beta erhalten haben</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Zusatznutzen Fingolimod vs. Glatirameracetat</b>
<b>Morbidität</b>	
<b>Krankheitsschübe:</b>	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 24	+
• Anteil schubfreier Patienten zu Monat 24	+
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>	
• Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 24	=
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>	
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	=
• Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	=
+ Fingolimod signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ).	
(+) Fingolimod tendenziell überlegen ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ ).	
= kein Unterschied zwischen Fingolimod und Glatirameracetat ( $p > 0,10$ ).	
(-) Fingolimod tendenziell unterlegen ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ ).	
- Fingolimod signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).	

### **Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung ( $< 1$ Jahr) mit IFN-beta erhalten haben**

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

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung ( $< 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Fingolimod war



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IFN-beta 1a i.m. auch in der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) signifikant überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m.

Der Zusatznutzen wird aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert angesehen.

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder durch Zentrums- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben, ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 1-13: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben

<b>Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (&lt; 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.</b>
<b>Mortalität</b>	
• Todesfälle gesamt	=
<b>Morbidität</b>	
<b>Krankheitsschübe:</b>	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe zu Monat 12	+
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	(+)
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>	
• Anteil progressionsfreier Patienten zu Monat 12	=
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC):</b>	
• Gesamt (MSFC-z)	(+)
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	=
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	+
<b>Fatigue:</b>	
• Krankheitsbedingte Fatigue (U-FIS)	=
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens:</b>	
• PRIMUS-Activities	=

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (&lt; 1 Jahr) mit IFN-beta erhalten haben</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	=
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	=
• Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	=
• Relevante unerwünschte Ereignisse: grippeähnliche Symptome	+
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
• EQ-5D-Indexwert	=
• EQ-5D-VAS	=
• PRIMUS-QoL	=
+ Fingolimod signifikant überlegen ( $p < 0,05$ ).	
(+) Fingolimod tendenziell überlegen ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ ).	
= kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. ( $p > 0,10$ ).	
(-) Fingolimod tendenziell unterlegen ( $p \geq 0,05$ und $p < 0,10$ ).	
- Fingolimod signifikant unterlegen ( $p < 0,05$ ).	

**Subpopulation C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS**

Für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS bestehen ein medizinischer Nutzen und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m..

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß Verfahrensordnung des G-BA vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der relevanten **Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS** war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome statistisch signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a i.m..

Der Zusatznutzen wird aufgrund der Studie der Evidenzstufe 1b, die der Bewertung zugrunde liegt, als gesichert angesehen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder durch Zentrums- und Ländereffekte. Somit besteht der beträchtliche Zusatznutzen von Fingolimod in der relevanten Subpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Tabelle 1-14: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte – Patienten mit schnell fortschreitender schwerer RRMS

<b>Endpunkt</b>	<b>Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.</b>
<b>Mortalität</b>	
• Todesfälle gesamt	=
<b>Morbidität</b>	
<b>Krankheitsschübe:</b>	
• Jährliche Rate bestätigter Krankheitsschübe	+
• Risiko für einen Schub innerhalb von 12 Monaten	(+)
<b>Behinderungsprogression (EDSS):</b>	
• Behinderungsprogression	=
<b>Schweregrad der Behinderung (MSFC):</b>	
• Gesamt (MSFC-z)	=
• Funktion der unteren Extremitäten (T25-FW)	=
• Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT)	=
• Kognitive Funktion (PASAT-3)	=
<b>Fatigue:</b>	
• Krankheitsbedingte Fatigue (mFIS)	=
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens:</b>	
• PRIMUS-Activities	=
<b>Unerwünschte Ereignisse:</b>	
• Unerwünschte Ereignisse	=
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	=
• Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	=
• Relevante unerwünschte Ereignisse: grippeähnliche Symptome	+

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zusatznutzen Fingolimod vs. IFN-beta 1a i.m.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-Indexwert</li> <li>• EQ-5D-VAS</li> <li>• PRIMUS-QoL</li> </ul>	<p style="text-align: center;">(+)</p> <p style="text-align: center;">=</p> <p style="text-align: center;">=</p>
<p>+ Fingolimod signifikant überlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>(+) Fingolimod tendenziell überlegen (<math>p \geq 0,05</math> und <math>p &lt; 0,10</math>).</p> <p>= kein Unterschied zwischen Fingolimod und IFN-beta 1a i.m. (<math>p &gt; 0,10</math>).</p> <p>(-) Fingolimod tendenziell unterlegen (<math>p \geq 0,05</math> und <math>p &lt; 0,10</math>).</p> <p>- Fingolimod signifikant unterlegen (<math>p &lt; 0,05</math>).</p>	

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

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

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

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

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben, und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Fingolimod wurden mit dem vorliegenden Dossier drei Subpopulationen bewertet.

- **Subpopulation A: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung ( $\geq 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.**
- **Subpopulation B: RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung ( $< 1$  Jahr) mit IFN-beta erhalten haben.**
- **Subpopulation C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.**

Patienten, die eine vollständige bzw. keine vollständige Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (andere als IFN-beta) erhalten haben, sind nicht Gegenstand dieses Dokuments.

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

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

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

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

Die einmal tägliche orale Gabe kann zur Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die derzeit gängigen Therapien bei Patienten mit (hoch-) aktiven Verlaufsformen sind parenteral zu verabreichen. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen und Infusionen zu Reaktionen an den Applikationsstellen, wie z. B. zu Entzündungen, Schmerzen,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwellungen und Nekrosen. Diese sind schmerzhaft und wirken sich signifikant auf das Wohlbefinden der Patienten aus. Die aus der Applikationsform resultierenden Nebenwirkungen reduzieren die Therapieadhärenz. Daten der EPOC-Studie zeigen eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Umstellung von parenteral verabreichten Therapien auf Fingolimod, gemessen anhand des international anerkannten Fragebogens SF-36. Typische Symptome wie Fatigue oder Depressionen wurden verringert. Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, zeigten sich auch zufriedener als Patienten, die weiterhin eine Injektionstherapie erhielten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq$ 1 Jahr) erhalten haben.	<b>8.132</b> [Min: 7.564; Max: 8.699]
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben.	<b>4.387</b> [Min: 4.080; Max: 4.693]
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	<b>12.256</b> [Min: 10.835; Max: 13.677]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	Gering	8.132
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	Beträchtlich	4.387
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	Beträchtlich	12.256

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00  Summe: 21.002,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 170.635.545,04  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 154.508,00  Summe: 170.790.053,04
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00  Summe: 21.002,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 92.053.386,14  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 83.353,00  Summe: 92.136.739,14
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00  Summe: 21.002,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 257.170.344,32  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 232.864,00  Summe: 257.403.208,32

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Gilenya<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,85).

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
520.330.000,50

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00  Summe: 21.002,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 170.635.545,04  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 154.508,00  Summe: 170.790.053,04
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $< 1$ Jahr) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00  Summe: 21.002,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 92.053.386,14  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 83.353,00  Summe: 92.136.739,14

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.983,22	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 257.170.344,32
			Zusatzkosten <sup>c</sup> : 19,00	Zusatzkosten <sup>c</sup> : 232.864,00
			Summe: 21.002,22	Summe: 257.403.208,32
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,85).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
520.330.000,50

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta ( $\geq 1$ Jahr) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 141.704.572,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 141.704.572,60
B	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben.	IFN-beta-1a i.m. 30 $\mu$ g/0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-beta (< 1 Jahr) erhalten haben.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 43,00  Summe: 20.202,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 88.440.165,20  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 188.641,00  Summe: 88.628.806,20
		IFN-beta 1a s.c. 44 $\mu$ g/0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 85,40  Summe: 22.170,19	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 96.885.973,73  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 374.649,80  Summe: 97.260.623,53
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 $\mu$ g/0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 51,26  Summe: 21.790,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 95.371.888,42  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 224.877,62  Summe: 95.596.766,04

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 129,76  Summe: 16.102,48	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 70.072.322,64  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 569.257,12  Summe: 70.641.579,76
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 129,76  Summe: 18.613,66	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 81.088.869,30  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 569.257,12  Summe: 81.658.126,42
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	IFN-beta-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex <sup>®</sup> )	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 20.159,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 43,00  Summe: 20.202,60	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 247.076.057,60  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 527.008,00  Summe: 247.603.065,60
		IFN-beta 1a s.c. 44 µg/0,5 ml (Rebif <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.084,79  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 85,40  Summe: 22.170,19	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 270.671.186,24  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 1.046.662,40  Summe: 271.717.848,64

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Peg-IFN-beta 1a s.c. 125 µg/0,5 ml (Plegridy <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 21.739,66  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 51,26  Summe: 21.790,92	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 266.441.272,96  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 628.242,56  Summe: 267.069.515,52
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Extavia <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 15.972,72  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 129,76  Summe: 16.102,48	Arzneimittelkosten <sup>e</sup> : 195.761.656,32  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 1.590.338,56  Summe: 197.351.994,88
		IFN-beta 1b s.c. 250 µg/ml (Betaferon <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 18.483,90  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 129,76  Summe: 18.613,66	Arzneimittelkosten <sup>f</sup> : 226.538.678,40  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 1.590.338,56  Summe: 228.129.016,96
		Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )		Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 17.425,55  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 17.425,55	Arzneimittelkosten <sup>g</sup> : 213.567.540,80  Zusatzkosten <sup>h</sup> : 0  Summe: 213.567.540,80

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Arzneimittelkosten für Avonex<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.639,47).

c: Arzneimittelkosten für Rebif<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 1.698,83).

d: Arzneimittelkosten für Plegridy<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 6 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.003,10).

e: Arzneimittelkosten für Extavia<sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 45 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
3.938,48).					
f: Arzneimittelkosten für Betaferon <sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 3*14 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.253,83).					
g: Arzneimittelkosten für Copaxone <sup>®</sup> berechnet basierend auf einer Packung mit 90 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.296,71).					
h: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden auf Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Bradyarrhythmie:

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

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von sechs 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 sechs 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 angeborener QT-Verlängerung, vermieden werden.

### Infektionen:

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

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



---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierMakulaödem:

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 drei bis vier Behandlungsmonaten auftraten. Aus diesem Grund wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen.

Leberfunktion:

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

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

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen:

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

Auswirkungen auf den Blutdruck:

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

Auswirkungen auf die Atemwege:

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

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