

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fingolimod gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.03.2015 übermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.10.2011 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 29.03.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 29.03.2015 aus.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis).

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Fingolimod aus dem Jahr 2011 und damit auf folgende Patientengruppen:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (Interferon-beta [IFN-β]). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben, und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT (Magnetresonanztomogramm) oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht (Non-Responder), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in 1 Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT (Magnetresonanztomografie).

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unterteilt nach den in Tabelle 2 dargestellten 3 Fragestellungen gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
<b>A</b>	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$	Glatirameracetat oder IFN- $\beta$ 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
<b>B</b>	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN- $\beta$ mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).
<b>C</b>	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN- $\beta$ (1a oder 1b)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN- $\beta$ : Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten eingeschlossen.

#### **Ergebnisse für Fragestellung A: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$**

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  ( $\geq 1$  Jahr) erhalten haben, liegt ein adjustierter indirekter Vergleich von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat mit dem Brückenkomparator Placebo vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen ausschließlich Auswertungen zu den jeweiligen Gesamtpopulationen der Studie FREEDOMS, FREEDOMS II und CONFIRM vor. In diese Studien sind aber zu einem großen Teil behandlungsnaive Patienten bzw. solche Patienten eingeschlossen, die noch nicht mit mindestens einem Jahr mit IFN- $\beta$  vorbehandelt sind, die also nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Der Anteil der relevanten Teilpopulationen beträgt in allen 3 Studien weit weniger als 80 % der Gesamtpopulationen.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Patientenpopulation in Fragestellung A abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Fingolimod ist für diese Population nicht belegt.

#### **Ergebnisse für Fragestellung B: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$**

In die Bewertung wurde die Studie TRANSFORMS eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod vorgelegt (Auftrag A11-23). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom

19.03.2015 neue Auswertungen der bereits im Dossier vom 21.09.2011 präsentierten Daten dar, das heißt, die Datengrundlage für die Auswertungen der Studie TRANSFORMS ist unverändert.

Die Studie TRANSFORMS war eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Es wurden insgesamt 866 Patienten in die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme (Fingolimod 0,5 mg; IFN- $\beta$  1a) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Von diesen Patienten entsprachen nach Angaben des pU 110 Patienten (12,7 % der Studienpopulation) der relevanten Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  erhalten hatten (Fingolimod n = 54 Patienten, IFN- $\beta$  n = 56 Patienten).

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

### ***Mortalität***

#### *Todesfälle*

Für den Endpunkt Todesfälle waren in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse eingetreten. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Krankheitsschübe*

Für die jährliche Schubrate, die als maßgebliche Operationalisierung des Endpunkts betrachtet wird, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Effekt ist aber gleichgerichtet zum Effekt bei der jährlichen Schubrate und stellt diesen daher nicht infrage. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

#### *Behinderungsprogression*

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Schweregrad der Behinderung*

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung lag für den Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score (MSFC-z Score, Gesamtscore) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Fatigue*

Für den Endpunkt Fatigue (modified Fatigue Impact Scale [mFIS]) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Aktivitäten des täglichen Lebens*

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [PRIMUS] Activities) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Euroqol-5D visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *PRIMUS QoL*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis Quality of life [PRIMUS QoL]) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUE und Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### *Infektionen*

Für den Endpunkt Infektionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Grippeähnliche Erkrankung*

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

### *Obstipation*

Für den Endpunkt Obstipation ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein nur geringfügiger Effekt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

## **Ergebnisse für Fragestellung C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS**

In die Bewertung wurde ebenfalls die Studie TRANSFORMS eingeschlossen. Diese Studie wurde auch für Fragestellung C bereits im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod vorgelegt (Auftrag A11-23). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom 19.03.2015 neue Auswertungen der bereits im Dossier vom 21.09.2011 präsentierten Daten dar, das heißt, die Datengrundlage für die Auswertungen der Studie TRANSFORMS ist unverändert.

Von den insgesamt 866 in die relevanten Behandlungsarme der Studie TRANSFORMS eingeschlossenen Patienten, entsprachen nach Angaben des pU 121 Patienten (14 % der Studienpopulation) der relevanten Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fingolimod n = 56 Patienten, IFN- $\beta$  n = 65 Patienten). Darunter befinden sich sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patienten.

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

### ***Mortalität***

#### *Todesfälle*

Für den Endpunkt Todesfälle waren in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse eingetreten. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Krankheitsschübe*

Für die jährliche Schubrate, die als maßgebliche Operationalisierung des Endpunkts betrachtet wird, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Effekt ist aber gleichgerichtet zum Effekt bei der jährlichen Schubrate und stellt diesen daher nicht infrage.

Für diese Endpunkte zeigte sich zusätzlich ein Hinweis (jährliche Schubrate) auf bzw. ein Beleg (Zeit bis zum ersten bestätigten Schub) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Daraus ergaben sich für Frauen eine statistisch signifikant niedrigere jährliche Schubrate und eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter der Behandlung mit Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Für die Subgruppe der Frauen ergibt sich daher für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Für Männer ergab die Behandlung mit Fingolimod weder bei der jährlichen Schubrate noch bei der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Männer für den Endpunkt Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Behinderungsprogression*

Für die Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Schweregrad der Behinderung*

Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung lag für den MSFC-z Score kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Fatigue*

Für den Endpunkt Fatigue (mFIS) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Aktivitäten des täglichen Lebens*

Für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *PRIMUS QoL*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL) lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUE*

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Es liegt für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a vor.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Infektionen*

Für den Endpunkt Infektionen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Grippeähnliche Erkrankung*

Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a. Dieser zeigte jedoch nur eine geringfügige Effektstärke. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- $\beta$  1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung A: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$*** 

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich, dass ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  erhalten haben, nicht belegt ist. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

***Fragestellung B: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$*** 

In der Gesamtschau ergeben sich 2 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit aber mit unterschiedlichem Ausmaß.

In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen liegt für den Endpunkt Krankheitsschübe hinsichtlich der jährlichen Schubrate ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Zusätzlich liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen hinsichtlich grippeähnlicher Erkrankungen ein geringerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$  erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a.

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

In der Gesamtschau verbleiben für weibliche Patienten 2 positive Effekte gleicher Wahrscheinlichkeit und gleichen Ausmaßes und 1 negativer Effekt mit nicht quantifizierbarem Ausmaß. Für männliche Patienten verbleiben jeweils ein positiver und ein negativer Effekt gleicher Wahrscheinlichkeit aber mit unterschiedlichem Ausmaß.

Für weibliche Patienten liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Krankheitsschübe) ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod vor. In der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (grippeähnliche Erkrankung) liegt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod mit dem Ausmaß beträchtlich vor. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) hingegen liegt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren größeren Schaden durch Fingolimod vor.

Zusammenfassend gibt es für weibliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a.

Für männliche Patienten liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (grippeähnliche Erkrankung) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod mit dem Ausmaß beträchtlich vor. In der Kategorie schwerwiegende /



schwere Nebenwirkungen (SUE) liegt hingegen ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren größeren Schaden durch Fingolimod vor. Dabei ist die Anzahl der aufgetretenen SUE insgesamt sehr gering, sodass der negative Effekt bei diesem Endpunkt den positiven Effekt hinsichtlich des Endpunkts grippeähnliche Erkrankungen nicht vollständig infrage stellt.

Zusammenfassend gibt es daher für männliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- $\beta$  1a.

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

Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>A</b>	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$	<b>Glatirameracetat<sup>b</sup></b> oder IFN- $\beta$ 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<b>B</b>	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- $\beta$	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN- $\beta$ mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd) <sup>c</sup>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>C</b>	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder <b>IFN-<math>\beta</math></b> (1a oder 1b)	Geschlecht weiblich Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
			Geschlecht männlich Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<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 <b>fett</b> markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Gabe von IFN-<math>\beta</math> 1a eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>b: Der pU benennt aufgrund der Vorbehandlung der Patienten für Glatirameracetat als Vergleichstherapie.</p> <p>c: Der pU benennt IFN-<math>\beta</math> 1a als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-<math>\beta</math>: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 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.