

IQWiG-Berichte – Nr. 313

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

Dossierbewertung

Auftrag: A15-12
Version: 1.0
Stand: 29.06.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.03.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-12

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:

- Cornelia Rüdig
- Andreas Gerber-Grote
- Elke Hausner
- Florina Kerekes
- Miriam Luhn
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

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	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung	13
2.3 Fragestellung A: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)	24
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	24
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A).....	24
2.4 Fragestellung B: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	25
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	25
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	25
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	26
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	30
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	30
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	32
2.4.2.3 Ergebnisse.....	33
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	40
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B).....	44
2.5 Fragestellung C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	47
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	47
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	47

2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	47
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	49
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	49
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial	51
2.5.2.3 Ergebnisse.....	52
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	60
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	61
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	62
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	65
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C).....	66
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	68
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	69
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, 3 B, 3 C, Abschnitt 3.1)	69
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Fragestellung A, Modul 4 A)	70
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	70
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	71
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	71
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	71
2.7.2.3.2 Studienpool	75
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	76
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	76
2.7.2.7 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	77
2.7.2.7.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	77
2.7.2.7.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	77
2.7.2.8 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	78
2.7.2.8.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	78
2.7.2.8.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78

2.7.2.8.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	79
2.7.2.8.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	79
2.7.3	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Fragestellungen B und C, Modul 4 B und 4 C)	80
2.7.3.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	80
2.7.3.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	81
2.7.3.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	83
2.7.3.3.1	Informationsbeschaffung.....	83
2.7.3.3.2	Studienpool	84
2.7.3.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
2.7.3.4.1	Studiendesign und Population.....	85
2.7.3.4.2	Verzerrungspotenzial	87
2.7.3.4.3	Ergebnisse	88
2.7.3.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	94
2.7.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	94
2.7.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	94
2.7.3.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	94
2.7.3.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	94
2.7.3.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	94
2.7.3.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	95
2.7.3.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	95
2.7.3.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	95
2.7.3.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	95
2.7.3.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	96
3	Kosten der Therapie	97
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	97

3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	97
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	97
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	97
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	100
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	101
3.2.1	Behandlungsdauer	101
3.2.2	Verbrauch	101
3.2.3	Kosten.....	101
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	101
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	101
3.2.6	Versorgungsanteile	101
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	101
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	103
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	103
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	103
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	103
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	104
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	104
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	104
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	106
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	107
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	107
6	Literatur	110
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	114
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod.....	5
Tabelle 3: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod.....	14
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod + Placebo vs. Glatirameracetat + Placebo (Fragestellung A).....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod vs. Glatirameracetat (Fragestellung A).....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen und relevanten Teilpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod + Placebo vs. Glatirameracetat + Placebo (Fragestellung A).....	21
Tabelle 8: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	27
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a.....	28
Tabelle 11: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B).....	29
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a	30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B).....	31
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)	32
Tabelle 15: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B).....	34
Tabelle 16: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)	37
Tabelle 17: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)	38
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B).....	42
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 1a (Fragestellung B).....	44
Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C).....	48
Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C).....	50

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	51
Tabelle 23: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	53
Tabelle 24: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	56
Tabelle 25: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	57
Tabelle 26: Subgruppen: jährliche Schubrate nach Merkmal Geschlecht, RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	60
Tabelle 27: Subgruppen: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Merkmal Geschlecht, RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	61
Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	63
Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung C)	65
Tabelle 30: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	68
Tabelle 31: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod	69
Tabelle 32: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	105
Tabelle 33: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	106
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	107
Tabelle 35: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung B)	114
Tabelle 36: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Fragestellung B).....	35
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression (Fragestellung B).....	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Fragestellung C).....	54
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression (Fragestellung C).....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DMT	disease modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Euroqol EQ-5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
9-HPT	9-Hole Peg Test (Bestandteil des MSFC)
IFN- β	Interferon-beta
i. m.	intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
mFIS	modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test – 3 (Bestandteil des MSFC)
PRIMUS	Patient Reported Indices of Multiple Sclerosis
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of life
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
SOC	System Organ Class
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25-FW	Timed 25-Foot Walk (Bestandteil des MSFC)
UFIS	Unidimensional Fatigue Impact Scale
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

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 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. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Fingolimod erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Fingolimod im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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 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
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Glatirameracetat oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie
B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN- β (1a oder 1b)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN- β : 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- β

Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β (≥ 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- β 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- β

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- β 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- β erhalten hatten (Fingolimod n = 54 Patienten, IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 1a. Für die Subgruppe der Frauen ergibt sich daher für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu IFN- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Männer für den Endpunkt Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 1a. Es liegt für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β

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- β 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- β

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- β erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 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- β 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- β 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 ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Glatirameracetat^b oder IFN- β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd) ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN-β (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 fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Gabe von IFN-β 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-β 1a als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: 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.

2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung

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).

Der G-BA hat seinen Beschluss zu Fingolimod vom 29.03.2012 auf 3 Jahre befristet. Mit Fristablauf hat der pU ein neues Dossier eingereicht. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der Erstzulassung von Fingolimod aus dem Jahr 2011 (vergleiche Abschnitt 5.1 der Dossierbewertung A11-23 [3]) 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 Bewertung von Fingolimod für Patienten mit einer hochaktiven RRMS trotz einer Behandlung mit einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie als IFN-β war Gegenstand der Nutzenbewertung A14-21 nach der Erweiterung des Anwendungsgebiets von Fingolimod im Mai 2014 [4] und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unterteilt nach den in Tabelle 4 dargestellten 3 Fragestellungen gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod

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

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

Der pU folgt für die Fragestellung A dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Vortherapie gemäß Fragestellung (Interferon-beta [IFN- β]) benennt der pU von den vom G-BA festgelegten Alternativen Glatirameracetat als Vergleichstherapie. Für die Fragestellungen B und C wählt der pU Interferon-beta 1a (IFN- β 1a) unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf die intramuskuläre (i. m.) Gabe von IFN- β 1a. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN- β 1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen. Da die Überprüfung des Studienpools des pU jedoch keine zusätzlich relevante Studie mit IFN- β 1a (ohne Einschränkung bezüglich der Applikationsform) ergab, bleibt das Vorgehen des pU für die Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

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.

2.3 Fragestellung A: Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Fingolimod (bis zum 30.01.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2015)
- Suchen in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 14.01.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.01.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 13.04.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Indirekter Vergleich

Der pU identifiziert mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung die Fingolimod-Studien CFTY720D2301 (im Weiteren als FREEDOMS bezeichnet) [5] und CFTY720D2309 (im Weiteren als FREEDOMS II bezeichnet) [6] sowie die Studie CONFIRM mit Glatirameracetat [7]. Als Brückenkomparator dient Placebo.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die relevante Patientenpopulation in Fragestellung A abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet. Hierzu werden zunächst die vom pU herangezogenen Studien dargestellt.

Der Studienpool des pU ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod + Placebo vs. Glatirameracetat + Placebo (Fragestellung A)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Fingolimod			
CFTY720D2301 (FREEDOMS) ^b	ja	ja	nein
CFTY720D2309 (FREEDOMS II) ^b	ja	ja	nein
Studie mit Glatirameracetat			
CONFIRM	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Im Weiteren als FREEDOMS bzw. FREEDOMS II bezeichnet.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 6 beschreibt die Studien, die der pU in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen hat.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod vs. Glatirameracetat (Fragestellung A)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FREEDOMS	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebo-kontrolliert	Erwachsene mit RRMS mindestens 1 Schub im letzten Jahr, oder mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (N = 429) ^b Fingolimod 0,5 mg (N = 425) Placebo (N = 418) Davon relevante Teilpopulation A ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = 1) Placebo (n = 1)	Screening: 45 Tage Behandlungsphase: 24 Monate Nachbeobachtung für 3 Monate oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	138 Zentren in 22 Ländern weltweit: Australien, Europa (inkl. Israel), Kanada, Südafrika 01/2006 – 07/2009	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
FREEDOMS II	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebo-kontrolliert	Erwachsene mit RRMS mindestens 1 Schub im letzten Jahr, oder mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren EDSS 0 – 5,5	Fingolimod 1,25 mg (N = 370) ^b Fingolimod 0,5 mg (N = 358) Placebo (N = 355) Davon relevante Teilpopulation A ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = 2) Placebo (n = 2)	Screening: 45 Tage Behandlungsphase: 24 Monate Nachbeobachtung für 3 Monate oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	117 Zentren in 8 Ländern weltweit: Australien, Europa, Kanada, USA 06/2006 – 06/2011	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
Studie mit Glatirameracetat						
CONFIRM	RCT, doppelblind ^d , parallel, multizentrisch, placebo- und aktiv kontrolliert	Erwachsene mit RRMS mindestens 1 Schub im letzten Jahr oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion in den letzten 6 Wochen EDSS 0 – 5	Dimethylfumarat 2-mal täglich (N = 362) ^b Dimethylfumarat 3-mal täglich (N = 345) ^b Glatirameracetat (N = 360) Placebo (N = 363) Davon relevante Teilpopulation A ^c : Glatirameracetat (n = k. A.) Placebo (n = k. A.)	Screening: 6 Wochen Behandlungsphase: 24 Monate Nachbeobachtung für 4 Wochen oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	200 Zentren in 28 Ländern weltweit 06/2007 – 08/2011	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod vs. Glatirameracetat (Fragestellung A) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
c: Relevante Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben.
d: In der Studie CONFIRM waren der Placebo-Arm und Dimethylfumarat-Arm verblindet. Der Glatirameracetat-Arm war nicht verblindet.
EDSS: Expanded Disability Status Scale; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Studie FREEDOMS

Die Studie FREEDOMS war eine multizentrische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie des pU. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS. Die Diagnose der Multiplen Sklerose sollte anhand der revidierten McDonald-Kriterien [8] gestellt worden sein. Die Patienten sollten mindestens 1 dokumentierten Krankheitsschub im vergangenen Jahr oder 2 dokumentierte Krankheitsschübe in den 2 vorangegangenen Jahren erfahren haben. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) sollte zwischen 0 und 5,5 einschließlich liegen. Die Vorbehandlung wurde in der Studie offen gehalten. Bezogen auf die Vorbehandlung mit IFN- β erfolgte lediglich die Einschränkung, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β erhalten haben.

Die Studie war dreiarmlig 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 täglich ein Placebo. Für Fingolimod ist ausschließlich die Dosierung von 0,5 mg täglich zugelassen, daher wird der Behandlungsarm mit 1,25 mg Fingolimod täglich im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Monate.

Es wurden insgesamt 843 Patienten in die beiden in der Bewertung betrachteten Studienarme (Fingolimod 0,5 mg, Placebo) im Verhältnis 1:1 randomisiert.

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

Studie FREEDOMS II

Die Studie FREEDOMS II entspricht hinsichtlich des Studiendesigns und der Ein- und Ausschlusskriterien weitgehend der Studie FREEDOMS.

Die Studie war dreiarmlig 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 täglich ein Placebo. Der Behandlungsarm mit 1,25 mg Fingolimod täglich wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da diese Dosierung nicht zugelassen ist. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 24 Monate.

Insgesamt wurden 713 Patienten in die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme (Fingolimod 0,5 mg, Placebo) im Verhältnis 1:1 randomisiert.

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

Studie CONFIRM

Bei der Studie CONFIRM handelt es sich um eine nicht vom pU gesponserte Studie. Die Angaben des pU beruhen auf Informationen aus einer Publikation zu dieser Studie [7] sowie den entsprechenden Studienregistereinträgen [9,10].

Die Studie CONFIRM ist eine multizentrische randomisierte, placebo- und aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit RRMS gemäß der revidierten McDonald-Kriterien [8] eingeschlossen. Die Patienten sollten mindestens 1 Krankheitsschub in den vergangenen 12 Monaten vor der Randomisierung erfahren haben, dokumentiert durch einen MRT-Scan, der mit der Erkrankung Multiple Sklerose konsistente Gehirnläsionen demonstriert. Alternativ sollten die Patienten mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion in einem MRT-Scan innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung aufweisen. Der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der EDSS sollte zwischen 0 und 5,0 liegen. Die Vorbehandlung war zum Teil eingeschränkt. Patienten, die innerhalb der 3 Monate vor der Randomisierung eine Behandlung mit IFN- β oder Glatirameracetat erhalten hatten, wurden ausgeschlossen.

Die Studie war vierarmig ausgelegt. In 2 Behandlungsarmen erhielten die Patienten 2-mal täglich bzw. 3-mal täglich 240 mg Dimethylfumarat (BG-12) (orale Gabe). Im dritten Behandlungsarm erhielten die Patienten 3-mal täglich Placebo als orale Gabe. Im vierten Behandlungsarm erhielten die Patienten 1-mal täglich 20 mg Glatirameracetat als subkutane Injektion.

Insgesamt wurden 423 Patienten in die beiden in der Bewertung betrachteten Studienarme (Glatirameracetat, Placebo) im Verhältnis 1:1 randomisiert.

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

Relevante Teilpopulationen der Studien

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten (gesamte Studienpopulationen und relevante Teilpopulationen) in den vom pU eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen und relevanten Teilpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod + Placebo vs. Glatirameracetat + Placebo (Fragestellung A)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dauer der Erkrankung ^a [Jahre] MW (SD)	EDSS zu Studien- beginn MW (SD)	Anzahl Schübe im letzten Jahr MW (SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren MW (SD)	Patienten ohne Gd- anreichernde T1-Läsionen n (%)	Patienten ohne Vor- behandlung ^b n (%)	Therapie- abbrecher n (%)
FREEDOMS										
Studienpopulation										
Fingolimod	425	37 (9)	70 / 30	4,8 (5,1)	2,3 (1,3)	1,5 (0,8)	2,1 (1,1)	263 (62) ^c	244 (57)	80 (19)
Placebo	418	37 (9)	71 / 29	5,2 (5,2)	2,5 (1,3)	1,4 (0,7)	2,2 (1,2)	262 (63) ^c	249 (60)	115 (28)
relevante Teilpopulation										
Fingolimod	1	26 (n. z.)	100 / 0	8,4 (n. z.)	3,5 (n. z.)	1 (n. z.)	1 (n. z.)	0 (0)	0 (0)	k. A.
Placebo	1	46 (n. z.)	100 / 0	4,9 (n. z.)	4,0 (n. z.)	3 (n. z.)	5 (n. z.)	1 (100)	0 (0)	k. A.
FREEDOMS II										
Studienpopulation										
Fingolimod	358	41 (8)	77 / 23	6,0 (5,7)	2,4 (1,3)	1,4 (0,9)	2,2 (1,4)	218 (61) ^d	94 (26)	116 (32)
Placebo	355	40 (8)	81 / 19	6,2 (5,8)	2,4 (1,3)	1,5 (0,9)	2,2 (1,5)	225 (64) ^d	96 (27)	123 (35)
relevante Teilpopulation										
Fingolimod	2	42 (8)	100 / 0	7,3 (4,3)	2,3 (1,1)	1,0 (0,0)	1,5 (0,7)	2 (100)	0 (0)	k. A.
Placebo	2	30 (4)	100 / 0	6,0 (2,9)	2,0 (0,7)	1,5 (0,7)	2,5 (0,7)	1 (50)	0 (0)	k. A.
CONFIRM										
Studienpopulation										
Glatirameracetat	350	37 (9)	71 / 29 ^e	4,4 (4,7)	2,6 (1,2)	1,4 (0,6)	k. A.	k. A.	247 (71) ^e	86 (25)
Placebo	363	37 (9)	69 / 31 ^e	4,8 (5,0)	2,6 (1,2)	1,4 (0,8)	k. A.	k. A.	252 (69) ^e	129 (36)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen und relevanten Teilpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Fingolimod + Placebo vs. Glatirameracetat + Placebo (Fragestellung A) (Fortsetzung)

a: Zeit seit Diagnose

b: Patienten, die keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben.

c: Die Prozentzahlen beziehen sich laut Berechnung des pU nur auf 424 Patienten im Fingolimod-Arm und 416 Patienten im Placebo-Arm, weitere Angaben hierzu werden vom pU nicht gemacht.

d: Die Prozentzahlen beziehen sich laut Berechnung des pU nur auf 357 Patienten im Fingolimod-Arm und 354 Patienten im Placebo-Arm, weitere Angaben hierzu werden vom pU nicht gemacht.

e: eigene Berechnung

Gd: Gadolinium; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. z.: nicht zutreffend, da nur 1 Patient die Teilpopulation bildet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Die für die Fragestellung A relevante Teilpopulation sind Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die mit mindestens 1 Jahr mit IFN- β vorbehandelt sind. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sind entsprechend den Angaben in der Fachinformation [11] 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 (Non-Responder).

Für den für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleich liegen ausschließlich Auswertungen auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien 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- β vorbehandelt sind, die also nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen.

In den Studien FREEDOMS bzw. FREEDOMS II liegt der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, jeweils weit unter 80 % (0,2 % bzw. 0,6 % in der Studie FREEDOMS bzw. FREEDOMS II). Die Betrachtung der Gesamtpopulation ist allein im Hinblick auf die Vorbehandlung der Patienten nicht adäquat. In der Studie FREEDOMS waren in den beiden relevanten Behandlungsarmen etwa 60 % der Patienten therapienaiv (Fingolimod 0,5 mg: 57 %; Placebo: 60 %), in der Studie FREEDOMS II waren es etwa 27 % der Patienten (Fingolimod 0,5 mg: 26 %; Placebo: 27 %) (siehe Tabelle 7).

Für die Studie CONFIRM geht aus der Publikation zur Studie [7] nicht eindeutig hervor, wie viele Patienten den Kriterien der relevanten Patientenpopulation für die Fragestellung A entsprechen. Allerdings kann allein aufgrund der Angaben zur Vorbehandlung der Patienten davon ausgegangen werden, dass auch hier die relevante Teilpopulation weniger als 80 % der Gesamtpopulation der Studie ausmacht. In den beiden relevanten Behandlungsarmen der Studie CONFIRM sind lediglich etwa 30 % der Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt worden (29 % im Glatirameracetat-Arm; 31 % im Placebo-Arm). Eine Vorbehandlung mit IFN- β 1a bzw. IFN- β 1b hatten dabei insgesamt 21 % bzw. 11 % Patienten bezogen auf die Gesamtpopulation erhalten. Dabei konnten Patienten mehrere Therapien erhalten haben, sodass Doppelzählungen nicht ausgeschlossen werden können.

Aus Sicht des pU erlauben die Patientenzahlen der relevanten Teilpopulationen der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II (2 bzw. 4 Patienten) keinen validen Vergleich der Behandlungsarme. Andererseits sieht der pU die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen als vergleichbar mit denen der Gesamtpopulationen an und schließt damit trotz der geringen Patientenzahlen darauf, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulationen als übertragbar auf die Fragestellung seien. Unterschiede zwischen den Gesamtpopulationen und den relevanten Teilpopulationen, insbesondere hinsichtlich der Vorbehandlung, berücksichtigt der pU dabei jedoch nicht. Zur Studie CONFIRM hatte der pU eine Anfrage an den Sponsor der Studie zur Übermittlung der Datensätze, die aus Sicht des pU eine Auswertung für die

relevante Teilpopulation ermöglicht hätten, gerichtet. Diese Anfrage wurde negativ beantwortet.

Aus den genannten Gründen zieht der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber Glatirameracetat die Ergebnisse der Gesamtpopulationen der Studien FREEDOMS, FREEDOMS II und CONFIRM heran.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da die Gesamtpopulationen wie oben beschrieben allein aufgrund der Vorbehandlung nicht mit den relevanten Teilpopulationen vergleichbar sind. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Insgesamt liegen somit keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, vor. Damit ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat für diese Patienten nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

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- β erhalten haben, nicht belegt ist. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seiner Bewertung für die Fragestellung A keine relevanten Studien zum Vergleich von Fingolimod mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung B: Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (bis zum 30.01.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 14.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 13.04.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie CFTY720D2302 (im Weiteren als TRANSFORMS bezeichnet) eingeschlossen.

Tabelle 8: 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)
CFTY720D2302 (TRANSFORMS) ^b	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Im Weiteren als TRANSFORMS bezeichnet.			
IFN- β : Interferon-beta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Es wurde die Studie TRANSFORMS identifiziert. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod vorgelegt (Auftrag A11-23 [3]). 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.

Für Fragestellung B ist lediglich die Teilpopulation der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die nicht vollständig mit IFN- β (< 1 Jahr) vorbehandelt waren, relevant. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sind gemäß der Definition der Fachinformation [11] 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. Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die Studie TRANSFORMS zur Nutzenbewertung.

Tabelle 9: 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	Erwachsene mit RRMS mindestens 1 Schub im letzten Jahr, oder mindestens 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 für Fragestellung B ^c : Fingolimod 0,5 mg (n = 54) IFN-β 1a 30 µg i. m. (n = 56) relevante Teilpopulation für Fragestellung C ^d : Fingolimod 0,5 mg (n = 56) IFN-β 1a 30 µg i. m. (n = 65)	Screening: 45 Tage Baseline-Phase: 7 Tage Behandlungsphase: 12 Monate Nachbeobachtung für 3 Monate oder auf Wunsch des Patienten Teilnahme an Verlängerungsphase	172 Zentren in 18 Ländern weltweit: Ägypten (5 Zentren), Argentinien (7), Australien (7), Belgien (4), Brasilien (6), Deutschland (28), Frankreich (6), Griechenland (6), Italien (22), Kanada (9), Korea (4), Österreich (7), Portugal (5), Schweiz (2), Spanien (8), Ungarn (6), USA (37), Vereinigtes Königreich (4) 05/2006 – 11/2008	primär: jährliche Schubrate sekundär: weitere schubbezogene Endpunkte, Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<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 für Fragestellung B: erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN-β erhalten haben.</p> <p>d: Relevante Teilpopulation für Fragestellung C: erwachsene Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS.</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; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
TRANSFORMS	Fingolimod 0,5 mg, 1-mal täglich, orale Gabe + Placebo, 1-mal wöchentlich, i. m.	IFN-β 1a 30 µg, 1-mal wöchentlich, i. m. + Placebo, 1-mal täglich, orale Gabe	Erlaubte Begleitmedikation: ▪ Corticosteroide zur Behandlung eines Schubs Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ immunsuppressive Medikamente ▪ Immunglobuline, monoklonale Antikörper, Interferon-β (außer IFN-β 1a), Glatirameracetat, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
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 [8]. Die Patienten sollten mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr oder 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren erfahren haben, der Ausgangswert zu Studienbeginn auf der EDSS sollte zwischen 0 und 5,5 liegen. Hinsichtlich der Vorbehandlung wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Für die Nutzenbewertung war lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant. Diese umfasst Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität, die nicht vollständig mit IFN-β (< 1 Jahr) vorbehandelt waren. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität waren gemäß der Definition der Fachinformation [11] 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 (Non-Responder).

Die Studie war dreiarstig 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 µg) 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 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-β erhalten hatten (Fingolimod n = 54 Patienten, IFN-β n = 56 Patienten) (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.1).

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 relevanten Teilpopulation

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie bezogen auf die für die Bewertung der Fragestellung B relevanten Teilpopulation.

Tabelle 11: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)

Studie Charakteristika Kategorie	Fingolimod N = 54	IFN-β 1a N = 56
TRANSFORMS		
Alter [Jahre], MW (SD)	37 (10)	37 (9)
Geschlecht [w / m], %	72 / 28	70 / 30
Dauer der Erkrankung ^a [Jahre], MW (SD)	5,2 (5,3)	5,0 (5,8)
EDSS zu Studienbeginn, MW (SD)	2,5 (1,4)	2,4 (1,2)
Anzahl Schübe im letzten Jahr, MW (SD)	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)
Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren, MW (SD)	2,1 (1,3)	2,2 (0,9)
Patienten ohne Gd-anreichernde T1-Läsionen, n (%)	34 (63)	30 (54) ^b
Patienten ohne Vorbehandlung ^c , n (%)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbrecher, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
<p>a: Nach Angaben des pU bezieht sich die Dauer der Erkrankung auf die Zeit seit dem ersten Symptom. Die ebenfalls in Modul 4 B angegebenen Daten für die gesamte Studienpopulation entsprechen aber den Daten der Zeit seit Diagnose der Erkrankung im Studienbericht. Es bleibt daher unklar, worauf sich die Dauer der Erkrankung bezieht.</p> <p>b: Die Prozentzahlen beziehen sich laut Berechnung des pU nur auf 55 Patienten, weitere Angaben hierzu werden vom pU nicht gemacht.</p> <p>c: Patienten, die keine vorangegangene Behandlung mit IFN-β 1a (i. m. oder s. c.), IFN-β 1b (s. c.), Glatirameracetat oder Natalizumab erhalten haben.</p> <p>d: Für die relevante Patientenpopulation (Fragestellung B) liegen keine Angaben vor.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; Gd: Gadolinium; IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren im Mittel 37 Jahre alt und überwiegend weiblich (ca. 70 %). Die Erkrankungsdauer betrug etwa 5 Jahre (5,2 Jahre im Fingolimod-Arm und 5,0 Jahre im IFN-β-Arm). Die Patienten hatten im Mittel 1,5 Schübe im letzten Jahr (beide Behandlungsarme) und etwas mehr als 2 Schübe in den letzten 2 Jahren (2,1 Schübe im

Fingolimod-Arm und 2,2 Schübe im IFN- β -Arm). Mindestens ein Drittel der Patienten wies mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion auf. Zur Anzahl der Therapieabbrecher lagen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität (Todesfälle)
- Morbidität
 - Krankheitsschübe (EDSS basiert)
 - jährliche Schubrate
 - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
 - Behinderungsprogression (EDSS basiert)
 - Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression
 - Schweregrad der Behinderung
 - mittlere Änderung des Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Scores (MSFC-z)

- Fatigue (modified Fatigue Impact Scale [mFIS])
- Aktivitäten des täglichen Lebens (Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis [PRIMUS] Activities)
- Gesundheitszustand (Euroqol-5D visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis Quality of life (PRIMUS QoL)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Infektionen (System Organ Class [SOC])
 - grippeähnliche Erkrankung (Preferred Term [PT])
 - Obstipation (PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Infektionen	grippeähnliche Erkrankung	Obstipation
TRANSFORMS	j	j	j	j	n ^a	n ^a	j	n ^a	j	j	j	j	j

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

EQ-5D: Euroqol-5D; IFN-β: Interferon-beta; j: ja; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; n: nein; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL; Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; 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 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities), Fatigue (mFIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL). Bei diesen Endpunkten konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der jeweilige Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten über 30 % lag. Allerdings zeigte sich bei diesen Endpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, daher hat der Ausschluss dieser Endpunkte keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.3.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung B)

Studie	Studieebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Infektionen	grippeähnliche Erkrankung	Obstipation	
TRANSFORMS	N	N	N	N	H ^a	- ^b	- ^b	H ^c	- ^b	N	N	N	N	N	
<p>a: Die Auswertung berücksichtigt Daten von 96 Patienten (87,3 % der 110 Patienten der relevanten Teilpopulation). Für die verbleibenden 14 Patienten (12,7%) ist unklar, ob diese den Fragebogen erhielten und daher in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen.</p> <p>b: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Es bleibt unklar, bei wievielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Die Auswertung berücksichtigt Daten von 94 Patienten (85,5 % der 110 Patienten der relevanten Teilpopulation). Für die verbleibenden 16 Patienten (14,5 %) ist unklar, ob diese den Fragebogen erhielten und daher in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen.</p> <p>EQ-5D: Euroqol-5D; H: hoch; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; N: niedrig; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus</p>															

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Zeit bis zum ersten Schub), Behinderungsprogression (Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression), SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, grippeähnliche Erkrankung und Obstipation lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung und Gesundheitszustand lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für 12,7 % bzw. 14,5 % der Patienten lagen keine Daten vor, es ist aber unklar, ob diese Patienten den jeweiligen Fragebogen erhalten hatten und in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen. Der pU hingegen schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Für die übrigen Endpunkte (Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität) waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Daher erfolgte für diese Endpunkte keine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod und IFN- β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergänzende Angaben zu den häufigsten UE finden sich in Tabelle 35 in Anhang A.

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.

Tabelle 15: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)

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	54	0 (0)	56	0 (0)	k. A. ^a
Morbidität					
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>					
	N	Jährliche Schuberate [95 %-KI]	N	Jährliche Schuberate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Jährliche Schuberate ^b	54	0,24 [0,13; 0,45]	56	0,60 [0,39; 0,93]	0,40 [0,19; 0,85]; 0,017
	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	54	n. e. / 11 (20,4) ^c	56	n. e. / 19 (33,9) ^c	0,53 [0,25; 1,11]; 0,093
	N	Anzahl Schübe (%)	N	Anzahl Schübe (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl Schübe nach Schweregrad		leicht: 5 (38,5) mittelschwer: 4 (30,8) schwer: 4 (30,8)		leicht: 4 (12,5) mittelschwer: 18 (56,3) schwer: 10 (31,3)	
<i>Behinderungsprogression (EDSS basiert)</i>					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	54	n. e. / 3 (5,6) ^c	56	n. e. / 4 (7,1) ^c	0,75 [0,17; 3,35]; 0,707
<p>a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.</p> <p>b: Vermutlich Ergebnisse eines generalisierten linearen Modells mit negativ binomialverteilter Zielvariable (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.3).</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben.; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

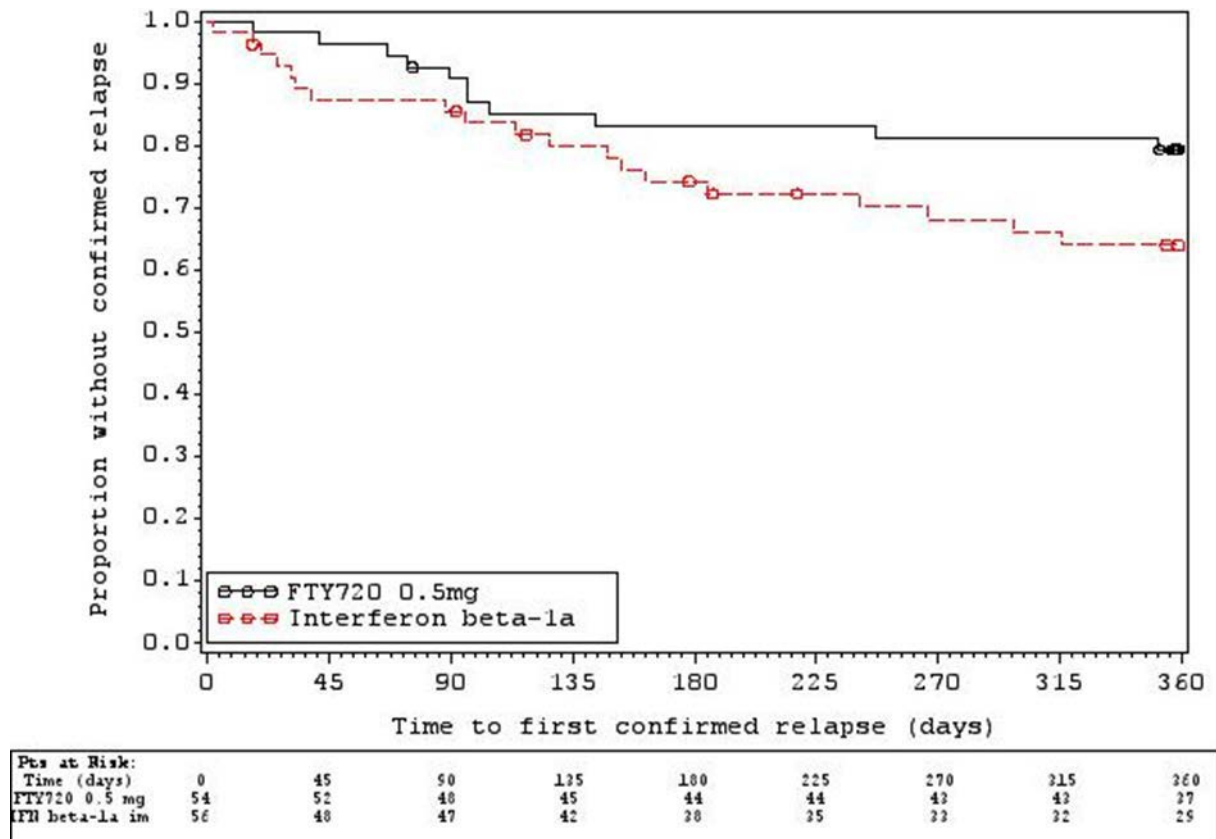
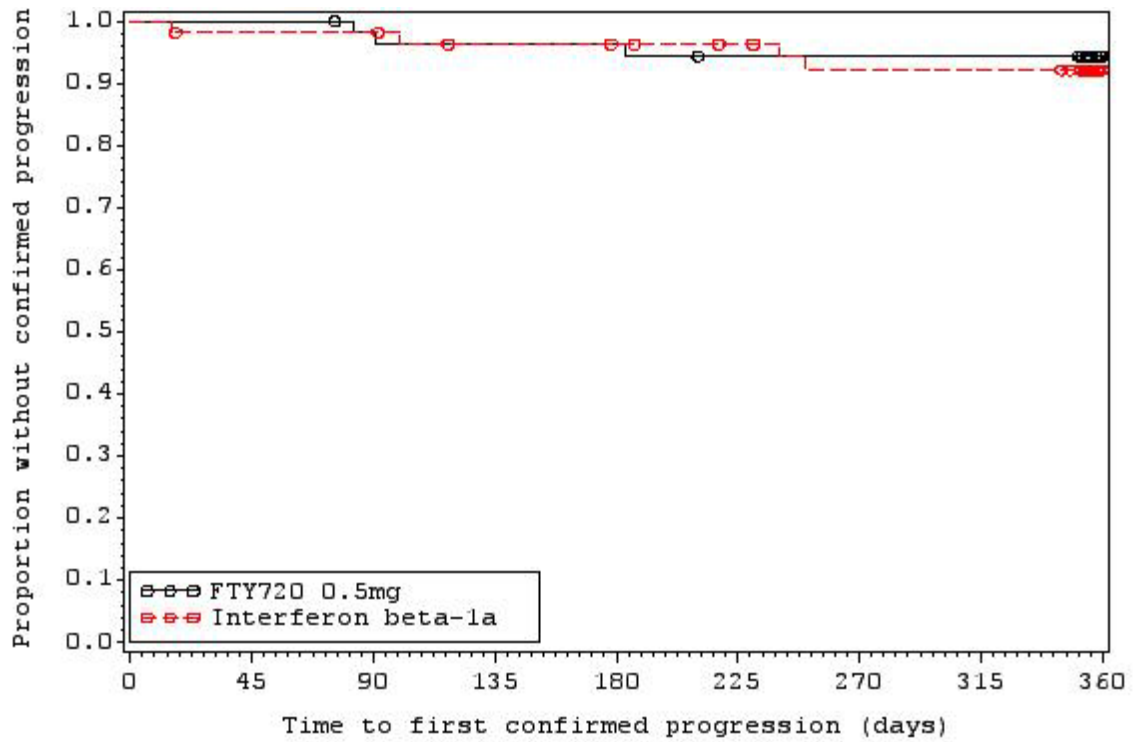


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Fragestellung B)



Pts at Risk:									
Time (days)	0	45	90	135	180	225	270	315	360
FTY720 0.5 mg	54	54	52	51	51	49	49	49	33
IFN beta-1a im	56	54	54	51	50	48	45	45	25

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression (Fragestellung B)

Tabelle 16: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a			Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS							
Morbidität							
<i>Schweregrad der Behinderung</i>							
MSFC-z ^b	50	-0,05 (0,08)	0,03 (0,04)	46	-0,00 (0,07)	-0,09 (0,05)	0,11 [-0,01; 0,24]; 0,080
Subskala T25-FW ^c	50	6,20 (0,40)	0,50 (0,60)	46	6,20 (0,43)	0,10 (0,62)	0,40 [-1,32; 2,11]; 0,648
Subskala 9-HPT ^c	50	22,43 (0,78)	-0,07 (0,39)	46	22,23 (0,80)	0,75 (0,41)	-0,82 [-1,94; 0,30]; 0,151
Subskala PASAT-3 ^b	50	47,50 (1,51)	1,84 (0,76)	46	49,52 (1,41)	-0,65 (0,79)	2,49 [0,30; 4,68]; 0,026 Hedges' g 0,45 [0,05; 0,86] ^d
<i>Fatigue</i>							
mFIS ^e	keine verwertbaren Daten ^f						
<i>Aktivitäten des täglichen Lebens</i>							
PRIMUS Activities ^e	keine verwertbaren Daten ^f						
<i>Gesundheitszustand</i>							
EQ-5D VAS ^c	50	77,44 (2,29)	0,92 (1,93)	44	79,27 (1,85)	-0,39 (2,06)	1,31 [-4,29; 6,92]; 0,642
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>							
PRIMUS QoL ^e	keine verwertbaren Daten ^f						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Positive Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.							
c: Negative Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.							
d: eigene Berechnung							
e: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien [Angabe im Studienprotokoll; Angabe des pU in Modul 4: Österreich], Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten)							
f: Es ist unklar, bei wie vielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es wurden möglicherweise mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt.							
EQ-5D: Euroqol-5D; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; 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							

Tabelle 17: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a		Fingolimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
TRANSFORMS					
Nebenwirkungen					
UE	54	50 (92,6)	56	49 (87,5)	
SUE	54	6 (11,1)	56	2 (3,6)	3,11 [0,66; 14,75]; 0,144
Abbruch wegen UE	54	2 (3,7)	56	3 (5,4)	0,69 [0,12; 3,98]; 0,767
Infektionen	54	30 (55,6)	56	32 (57,1)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,905
grippeähnliche Erkrankung	54	0 (0)	56	16 (28,6)	0,03 [0,00; 0,51]; < 0,001
Obstipation	54	4 (7,4)	56	0 (0,0)	9,33 [0,51; 169,2]; 0,045 ^b
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12]) b: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Der pU trifft im Modul 4 B auf Ebene der Endpunkte keine Aussagen zum Zusatznutzen. Daher entfällt im Folgenden ein Kommentar dazu inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung von derjenigen des pU abweicht.

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-β 1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Krankheitsschübe

Für den Endpunkt Krankheitsschübe liegen mehrere Operationalisierungen vor. Die Ergebnisse dieser Operationalisierungen werden für den Endpunkt Krankheitsschübe in ihrer Gesamtheit beurteilt.

Für die jährliche Schubrate, die als maßgebliche Operationalisierung betrachtet wird, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 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. Die aufgetretenen Schübe hatten zudem unter Behandlung mit Fingolimod eine leichtere Ausprägung als unter IFN- β 1a (38,5 % leichte Schübe vs. 12,5 %).

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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 (Gesamtscore) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen 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- β 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- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Eine valide Bestimmung des Konfidenzintervalls ist aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht möglich. Ein nur geringfügiger Effekt kann daher nicht ausgeschlossen werden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es wurde der folgende potenzielle Effektmodifikator untersucht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Geschlecht (männlich / weiblich)

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte lagen keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht vor.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierte Datenlage ergibt für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, für den Endpunkt Krankheitsschübe (jährliche Schubrate) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a. Für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Krankheitsschübe

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei dem Endpunkt Schübe handelt, hängt zum einen vom Schweregrad der in der Studie TRANSFORMS aufgetretenen Schübe ab. Schübe wurden in der Studie TRANSFORMS über die EDSS oder über die zugehörigen Funktionssysteme erhoben, wobei ein Schub als eine (zeitweise) Erhöhung des Wertes auf der EDSS um $\geq 0,5$ Punkte oder einen Anstieg des Wertes in 1 bis 3 Funktionssystemen um ≥ 1 Punkt definiert war. Der Schweregrad eines Schubes war damit auch von der Ausgangssituation der Patienten in der Studie abhängig.

In der Studie wurde auch eine Einteilung der Schübe nach Schweregrad in mild, moderat und schwer vorgenommen. Wie in Tabelle 15 und Tabelle 23 zu erkennen, war der weitaus überwiegende Teil der in der Studie TRANSFORMS in den Fragestellungen B und C aufgetretenen Schübe mild oder moderat. In der für Fragestellung B relevanten Teilpopulation traten im Verlauf der Studie 4 schwere Schübe (30,8 % bezogen auf die Anzahl aller Schübe im jeweiligen Behandlungsarm) im Fingolimod-Arm und 10 schwere Schübe (31,3 %) im IFN- β -Arm auf. In der für Fragestellung C relevanten Teilpopulation traten hingegen lediglich 1 schwerer Schub (6,7 %) im Fingolimod-Arm und 7 schwere Schübe (19,7 %) im IFN- β -Arm auf. Nur bei wenigen Schüben war eine Hospitalisierung notwendig (insgesamt bei 6 Schüben bei Fragestellung B und bei 3 Schüben bei Fragestellung C). Insgesamt ist die Anzahl der schweren Schübe zu gering, um den Endpunkt Krankheitsschübe der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnen zu können. Weitere Informationen, die eine Einschätzung der Schwere von Krankheitsschüben bei Multipler Sklerose erlauben, wie z. B. des Anteils der Schübe, die zur Behinderungsprogression geführt haben, fehlen.

Daher wurden daher die Ergebnisse zu Krankheitsschüben der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Zuordnung hat keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe (EDSS basiert)		
jährliche Schubrate	0,24 vs. 0,60 Rate Ratio 0,40 [0,19; 0,85] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 < KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	n. e. vs. n. e. HR 0,53 [0,25; 1,11] p = 0,093	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Behinderungsprogression (EDSS basiert)		
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	n. e. vs. n. e. HR 0,75 [0,17; 3,35] p = 0,707	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung		
MSFC-z	0,03 vs. -0,09 MD 0,11 [-0,01; 0,24] p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue		
mFIS	keine verwertbaren Daten	
Aktivitäten des täglichen Lebens		
PRIMUS Activities	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	0,92 vs. -0,39 MD 1,31 [-4,29; 6,92] p = 0,642	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PRIMUS QoL	keine verwertbaren Daten	

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	11,1 % vs. 3,6 % RR 3,11 [0,66; 14,75] p = 0,144	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	3,7 % vs. 5,4 % RR 0,69 [0,12; 3,98] p = 0,767	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Infektionen	55,6 % vs. 57,1 % RR 0,97 [0,70; 1,35] p = 0,905	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
grippeähnliche Erkrankung	0 % vs. 28,6 % RR 0,03 [0,00; 0,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation	7,4 % vs. 0 % RR 9,33 [0,51; 169,2] RR ^c 0,11 [0,01; 1,95] p = 0,045 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer / größerer Schaden nicht belegt ^e
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c: Ereignisanteil IFN-β 1a vs. Fingolimod (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu gewährleisten)</p> <p>d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>e: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist keine valide Bestimmung des KI möglich. Ein nur geringfügiger Effekt kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol-5D; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst für Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung B)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Krankheitsschübe)	-
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: grippeähnliche Erkrankung)	
IFN- β : Interferon-beta	

In der Gesamtschau verbleiben 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- β erhalten haben, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a.

Dies entspricht nur teilweise der Einschätzung des pU, der zwar ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod ableitet, diesen aber auf die intramuskuläre Gabe von IFN- β 1a einschränkt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B)

TRANSFORMS

Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(5): 446-451.

Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1072-1081.

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.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023-2032.

DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D et al. First-dose effects of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 629-638.

Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 494-504.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520-529.

Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon beta-1a intramuscular: subgroup analyses of the trial assessing injectable interferon vs. Fingolimod oral in relapsing-remitting multiple sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(3): 355-363.

Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2015; 41: 69-74.

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*. 14.01.2014 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834>.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2014 [Zugriff: 03.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00340834>.

Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: study no CFTY720D2302; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Novartis Pharma. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE>.

2.5 Fragestellung C: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fingolimod (bis zum 30.01.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Fingolimod (letzte Suche am 16.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 14.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fingolimod (letzte Suche am 13.04.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 8 (Abschnitt 2.4.1.1, Fragestellung B) aufgeführte Studie TRANSFORMS eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod vorgelegt (Auftrag A11-23 [3]). 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.

Für Fragestellung C ist lediglich die Teilpopulation der Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS relevant. Dies sind gemäß der Definition der Fachinformation [11] Patienten mit 2 oder mehr Krankheitsschüben im Jahr und mindestens 1 Gadolinium anreichernden Läsion bei Studieneinschluss. Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Die Charakteristika der Studie TRANSFORMS sind Abschnitt 2.4.1.2 zu Fragestellung B zu entnehmen (Tabelle 9 und Tabelle 10).

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- β n = 65 Patienten). Anders als im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod (Auftrag A11-23 [3]) schließt der pU in Modul 4 C entsprechend der Fachinformation [11] sowohl therapienaive als

auch vorbehandelte Patienten ein. Daher ergeben sich andere Patientenzahlen als in der Bewertung A11-23.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie bezogen auf die für die Bewertung der Fragestellung C relevanten Teilpopulation.

Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)

Studie Charakteristika Kategorie	Fingolimod N = 56	IFN- β 1a N = 65
TRANSFORMS		
Alter [Jahre], MW (SD)	32 (8)	35 (7)
Geschlecht [w / m], %	70 / 30	72 / 28
Dauer der Erkrankung ^a [Jahre], MW (SD)	3,0 (3,2)	4,5 (5,3)
EDSS zu Studienbeginn, MW (SD)	2,0 (1,3)	2,4 (1,4)
Anzahl Schübe im letzten Jahr, MW (SD)	2,3 (0,5)	2,4 (0,7)
Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren, MW (SD)	2,9 (1,0)	3,2 (1,5)
Patienten ohne Gd-anreichernde T1- Läsionen, n (%)	0 (0)	0 (0)
Patienten ohne Vorbehandlung ^b , n (%)	28 (50)	30 (46)
Therapieabbrecher, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
<p>a: Nach Angaben des pU bezieht sich die Dauer der Erkrankung auf die Zeit seit dem ersten Symptom. Die ebenfalls in Modul 4 C angegebenen Daten für die gesamte Studienpopulation entsprechen aber den Daten der Zeit seit Diagnose der Erkrankung im Studienbericht. Es bleibt daher unklar, worauf sich die Dauer der Erkrankung bezieht.</p> <p>b: Patienten, die keine vorangegangene Behandlung mit IFN-β 1a (i. m. oder s. c.), IFN-β 1b (s. c.), Glatirameracetat oder Natalizumab erhalten haben.</p> <p>c: Für die relevante Patientenpopulation (Fragestellung C) 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 in Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich keine maßgeblichen Unterschiede. Patienten im Fingolimod-Arm waren im Schnitt etwas jünger als die Patienten im IFN- β -Arm (32 vs. 35 Jahre). Überwiegend waren die Patienten weiblich (ca. 70 %). Die Erkrankungsdauer war im IFN- β -Arm mit 4,5 Jahren etwas länger als im Fingolimod-Arm (3,0 Jahre). Die Patienten hatten 2,0 bzw. 2,4 Schübe im letzten Jahr (Fingolimod vs. IFN- β 1a) und ca. 3 Schübe in den letzten 2 Jahren (2,9 Schübe im Fingolimod-Arm und 3,2 Schübe im IFN- β -Arm). Alle Patienten wiesen mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion auf. Etwa die Hälfte der Patienten war nicht vorbehandelt (50 % im Fingolimod-Arm und 46 % im IFN- β -Arm). Zur Anzahl der Therapieabbrecher lagen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist Abschnitt 2.4.1.2 zu Fragestellung B zu entnehmen (Tabelle 12). Es wurde für die eingeschlossene Studie TRANSFORMS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität (Todesfälle)
- Morbidität
 - Krankheitsschübe (EDSS basiert)
 - jährliche Schubrate
 - Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
 - Behinderungsprogression (EDSS basiert)
 - Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression
 - Schweregrad der Behinderung
 - mittlere Änderung des MSFC-z
 - Fatigue (mFIS)
 - Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Erhoben mittels PRIMUS QoL
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen (SOC)
 - grippeähnliche Erkrankung (PT)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat (zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3).

Tabelle 21 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Infektionen	grippeähnliche Erkrankung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
TRANSFORMS	j	j	j	j	n ^a	n ^a	j	n ^a	j	j	j	j	j	
a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.														
EQ-5D: Euroqol-5D; IFN-β: Interferon-beta; j: ja; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; n: nein; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL; Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; 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 Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities), Fatigue (mFIS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL). Bei diesen Endpunkten konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der jeweilige Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten über 30 % lag. Bei diesen Endpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, daher hat der Ausschluss dieser Endpunkte auch keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.3.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 22 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C)

Studie	Studienbene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Krankheitsschübe	Behinderungsprogression	Schweregrad der Behinderung (MSFC-z)	Fatigue (mFIS)	Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL)	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Infektionen	grippeähnliche Erkrankung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
TRANSFORMS	N	N	N	N	H ^a	- ^b	- ^b	H ^c	- ^b	N	N	N	N	N	

a: Die Auswertung berücksichtigt Daten von 103 bis 105 Patienten (85,1 % bis 86,8 % der 121 Patienten der relevanten Teilpopulation). Für die verbleibenden 16 bis 18 Patienten (13,2 % bis 14,9 %) ist unklar, ob diese den Fragebogen erhielten und daher in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen.

b: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Es bleibt unklar, bei wie vielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

c: Die Auswertung berücksichtigt Daten von 100 Patienten (82,6 % der 121 Patienten der relevanten Teilpopulation). Für die verbleibenden 21 Patienten (17,4 %) ist unklar, ob diese den Fragebogen erhielten und daher in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen.

EQ-5D: Euroqol-5D; H: hoch; IFN-β: Interferon-beta; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; N: niedrig; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Zeit bis zum ersten Schub), Behinderungsprogression (Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression), SUE, Abbruch wegen UE, Infektionen, grippeähnliche Erkrankung und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Schweregrad der Behinderung und Gesundheitszustand lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für 13,2 % bis 14,9 % der Patienten beim Endpunkt Schweregrad der Behinderung und 17,4 % der Patienten beim Endpunkt Gesundheitszustand lagen keine Daten vor, es ist aber unklar, ob diese Patienten den jeweiligen Fragebogen erhalten hatten und in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen. Der pU hingegen schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein.

Für die übrigen Endpunkte (Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität) waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Daher erfolgte für diese Endpunkte keine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Weitere Informationen finden sich in Abschnitt 2.7.3.4.2.

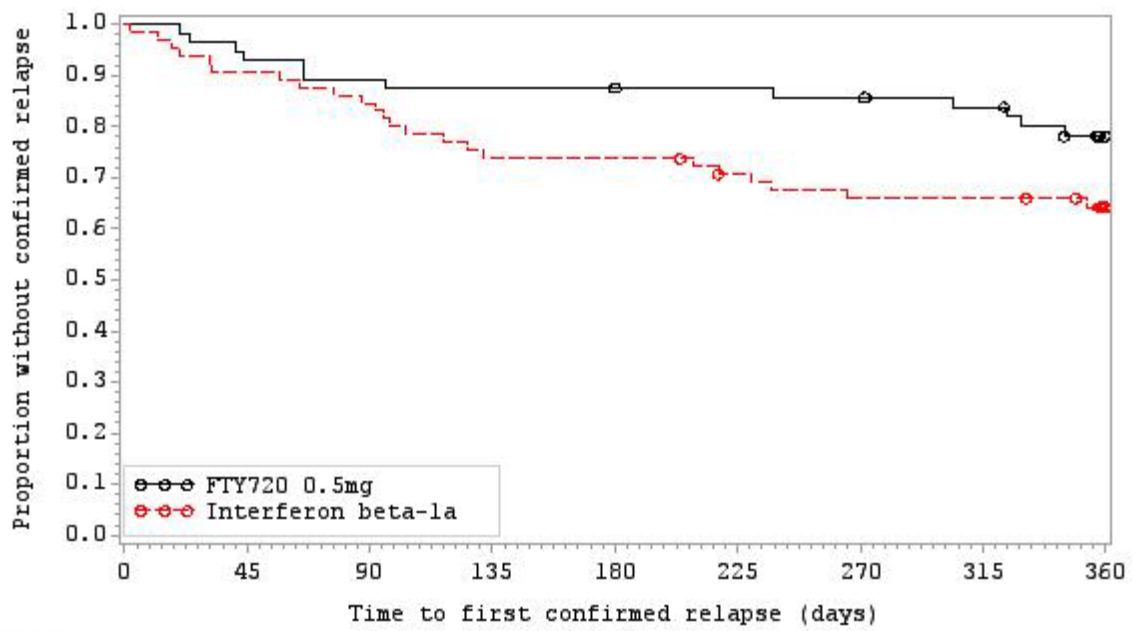
2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 23, Tabelle 24 und Tabelle 25 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Fingolimod und IFN- β 1a bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergänzende Angaben zu den häufigsten UE finden sich in Tabelle 36 in Anhang A.

Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression.

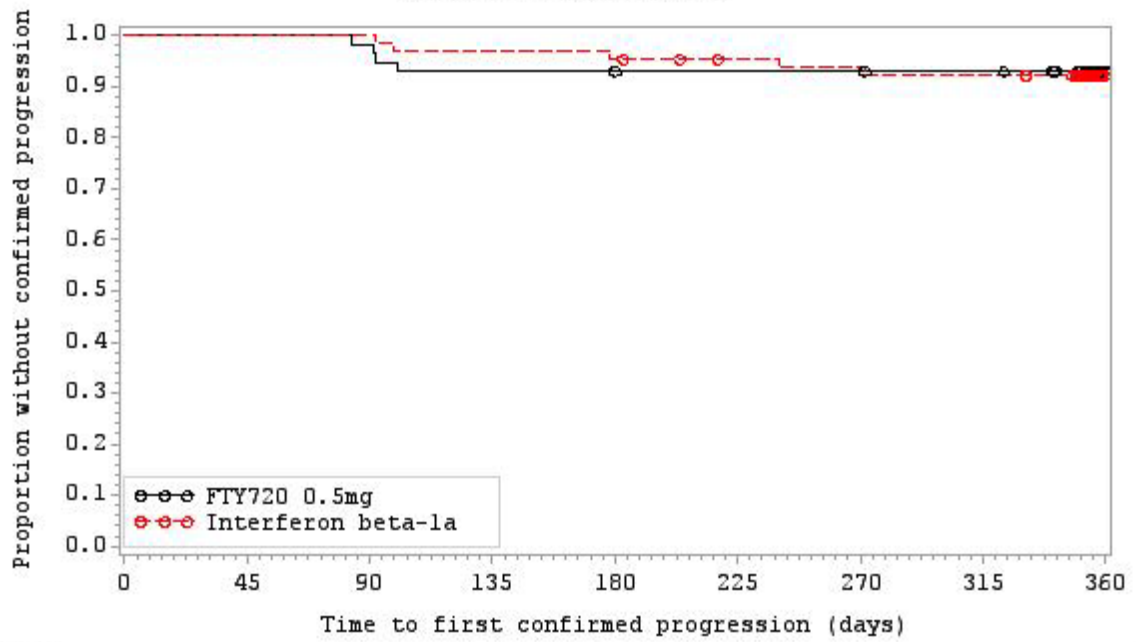
Tabelle 23: Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C)

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	56	0 (0)	65	0 (0)	k. A. ^a
Morbidität					
<i>Krankheitsschübe (EDSS basiert)</i>					
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
jährliche Schubrate ^b	56	0,27 [0,15; 0,47]	65	0,56 [0,38; 0,83]	0,48 [0,24; 0,94]; 0,031
	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	56	n. e. / 11 (19,6) ^c	65	n. e. / 23 (35,4) ^c	0,54 [0,27; 1,09]; 0,087
	N	Anzahl Schübe (%)	N	Anzahl Schübe (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Anzahl Schübe nach Schweregrad		leicht: 4 (26,7) mittelschwer: 10 (66,7) schwer: 1 (6,7)		leicht: 10 (27,8) mittelschwer: 19 (52,8) schwer: 7 (19,4)	
<i>Behinderungsprogression (EDSS basiert)</i>					
	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Mediane Zeit [95 %-KI] / Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	56	n. e. / 4 (7,1) ^c	65	n. e. / 5 (7,7) ^c	0,95 [0,25; 3,53]; 0,935
<p>a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.</p> <p>b: Vermutlich Ergebnisse eines generalisierten linearen Modells mit negativ binomialverteilter Zielvariable (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.3).</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben.; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					



Pts at Risk:									
Time (days)	0	45	90	135	180	225	270	315	360
FTY720 0.5 mg	56	52	50	49	49	48	47	45	38
IFN beta-1a im	65	59	55	48	48	44	41	41	35

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (Fragestellung C)



Pts at Risk:									
Time (days)	0	45	90	135	180	225	270	315	360
FTY720 0.5 mg	56	56	55	52	52	51	51	50	31
IFN beta-1a im	65	65	65	63	62	59	58	57	36

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression (Fragestellung C)

Tabelle 24: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a			Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung zu Studien- ende MW (SE)	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert
TRANSFORMS							
Morbidität							
<i>Schweregrad der Behinderung</i>							
MSFC-z ^b	47	0,07 (0,07)	0,04 (0,04)	56	0,01 (0,07)	-0,00 (0,04)	0,04 [-0,06; 0,14]; 0,454
Subskala: T25-FW ^c	49	6,20 (0,41)	-0,27 (0,26)	56	5,61 (0,28)	0,23 (0,25)	-0,50 [-1,22; 0,21]; 0,165
Subskala: 9- HPT ^c	48	21,50 (0,82)	0,05 (0,51)	56	21,44 (0,61)	-0,02 (0,47)	0,07 [-1,31; 1,45]; 0,919
Subskala: PASAT-3 ^b	47	49,28 (1,67)	1,15 (0,84)	56	47,48 (1,46)	0,74 (0,77)	0,41 [-1,86; 2,68]; 0,720
Fatigue							
mFIS ^d	keine verwertbaren Daten ^e						
Aktivitäten des täglichen Lebens							
PRIMUS Activities ^d	keine verwertbaren Daten ^e						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^c	48	79,38 (2,36)	2,21 (2,14)	52	77,67 (2,06)	-0,74 (2,05)	2,95 [-2,94; 8,84]; 0,323
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PRIMUS QoL ^d	keine verwertbaren Daten ^e						
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Positive Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>c: Negative Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>d: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien [Angabe im Studienprotokoll; Angabe des pU in Modul 4: Österreich], Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten)</p> <p>e: Es ist unklar, bei wievielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es wurden möglicherweise mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>EQ-5D: Euroqol-5D; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; 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 25: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C)

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 ^a
TRANSFORMS					
Nebenwirkungen					
UE	56	50 (89,3)	65	58 (89,2)	
SUE	56	4 (7,1)	65	0 (0,0)	10,42 [0,57; 189,44]; 0,029 ^b
Abbruch wegen UE	56	3 (5,4)	65	2 (3,1)	1,74 [0,30; 10,05]; 0,596
Infektionen	56	33 (58,9)	65	35 (53,8)	1,09 [0,80; 1,50]; 0,636
grippeähnliche Erkrankung	56	1 (1,8)	65	24 (36,9)	0,05 [0,01; 0,35]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	56	22 (39,3)	65	14 (21,5)	1,82 [1,03; 3,22]; 0,037
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [12])					
b: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Der pU trifft im Modul 4 C auf Ebene der Endpunkte keine Aussagen zum Zusatznutzen. Daher entfällt im Folgenden ein Kommentar dazu inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung von derjenigen des pU abweicht.

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-β 1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Krankheitsschübe

Für den Endpunkt Krankheitsschübe liegen mehrere Operationalisierungen vor. Die Ergebnisse dieser Operationalisierungen werden für den Endpunkt Krankheitsschübe in ihrer Gesamtheit beurteilt.

Für die jährliche Schubrate, die als maßgebliche Operationalisierung betrachtet wird, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β 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. Unter der Behandlung mit IFN- β 1a traten zudem mehr schwere Schübe auf als unter der Behandlung mit Fingolimod (19,7 % schwere Schübe vs. 6,7 %).

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- β 1a. Für die Subgruppe der Frauen ergibt sich daher für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu IFN- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Männer für den Endpunkt Krankheitsschübe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 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- β 1a. Es liegt für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 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- β 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- β 1a. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergab sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 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- β 1a, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren untersucht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.3.4.3):

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Vorbehandlung (ja / nein)

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Krankheitsschübe

Jährliche Schubrate und Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Tabelle 26 und Tabelle 27 zeigen die Subgruppen für das Merkmal Geschlecht für die Endpunkte der jährlichen Schubrate und der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. Für dieses Merkmal lag mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor. Für das Merkmal Vorbehandlung lagen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikation vor.

Tabelle 26: Subgruppen: jährliche Schubrate nach Merkmal Geschlecht, RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)

Studie Merkmal Subgruppe	Fingolimod		IFN- β 1a		Fingolimod vs. IFN- β 1a	
	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	N	Jährliche Schubrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %- KI]	p-Wert
TRANSFORMS						
Geschlecht						
Männer	17	0,36 [0,15; 0,87]	18	0,33 [0,14; 0,80]	1,08 [0,31; 3,77]	0,898
Frauen	39	0,23 [0,11; 0,46]	47	0,65 [0,43; 0,99]	0,35 [0,16; 0,79]	0,012
					Interaktion:	0,139
IFN- β : Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs: versus						

Tabelle 27: Subgruppen: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub nach Merkmal Geschlecht, RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)

Studie Merkmal Subgruppe	Fingolimod		IFN- β 1a		Fingolimod vs. IFN- β 1a	
	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
TRANSFORMS						
Geschlecht						
Männer	17	k. A.	18	k. A.	0,70 [0,28; 1,75]	0,449
Frauen	39	k. A.	47	k. A.	0,31 [0,12; 0,76]	0,011
					Interaktion:	0,020
HR: Hazard Ratio; IFN- β : Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus						

Für den Endpunkt Krankheitsschübe zeigte sich für die jährliche Schubrate ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Dabei ergab die Behandlung mit Fingolimod für Frauen eine statistisch signifikant niedrigere jährliche Schubrate und eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum ersten bestätigten Schub im Vergleich zu IFN- β 1a. Für diese Subgruppe ergibt sich daher für den Endpunkt Krankheitsschübe ein Hinweis auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu IFN- β 1a.

Für Männer ergab die Behandlung mit Fingolimod weder hinsichtlich der jährlichen Schubrate noch hinsichtlich der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu IFN- β 1a. Bei der jährlichen Schubrate ist der Effektschätzer in der Subgruppe der Männer dabei gegenläufig zur gesamten relevanten Teilpopulation (siehe Tabelle 23). Es gibt daher für die Subgruppe der Männer für die jährliche Schubrate keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Bei der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub hingegen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation vor, weshalb die Subgruppe unabhängig von der gesamten relevanten Teilpopulation betrachtet wird. Auch hier ergibt sich für die Subgruppe der Männer kein Beleg für einen Zusatznutzen. Es gibt daher für die Subgruppe der Männer für den Endpunkt Krankheitsschübe keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.2 der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierte Datenlage ergibt für weibliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS für den Endpunkt Krankheitsschübe (jährliche Schubrate, Zeit bis zum ersten bestätigten Schub) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a. Für die gesamte relevante Teilpopulation ergab sich für den Endpunkt grippeähnliche Erkrankung ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a. Demgegenüber zeigte sich in der gesamten relevanten Teilpopulation für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 28).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Krankheitsschübe

Die Begründung zur Bestimmung der Endpunktkategorie ist in Abschnitt 2.4.3.1 der Fragestellung B aufgeführt.

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Todesfälle	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Krankheitsschübe (EDSS basiert)		
jährliche Schubrate Geschlecht		
männlich	0,36 vs. 0,33 Rate Ratio 1,08 [0,31; 3,77] p = 0,898	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	0,23 vs. 0,65 Rate Ratio 0,35 [0,16; 0,79] p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub Geschlecht		
männlich	k. A. vs. k. A. 0,70 [0,28; 1,75] p = 0,449	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	k. A. vs. k. A. 0,31 [0,12; 0,76] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwer- wiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Behinderungsprogression (EDSS basiert)		
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	n. e. vs. n. e. HR 0,95 [0,25; 3,53] p = 0,935	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schweregrad der Behinderung		
MSFC-z Score	0,04 vs. -0,00 MD 0,04 [-0,06; 0,14] p = 0,454	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue		
mFIS	keine verwertbaren Daten	

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN-β 1a (Fragestellung C) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod vs. IFN-β 1a Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Aktivitäten des täglichen Lebens		
PRIMUS Activities	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	2,21 vs. -0,74 MD 2,95 [-2,94; 8,84] p = 0,323	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PRIMUS QoL	keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen		
SUE	7,1 % vs. 0 % RR 10,42 [0,57; 189,44] RR ^c 0,10 [0,01; 1,74] p = 0,029 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen größerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Abbruch wegen UE	5,4 % vs. 3,1 % RR 1,74 [0,30; 10,05] p = 0,596	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Infektionen	58,9 % vs. 53,8 % RR 1,09 [0,80; 1,50] p = 0,636	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
grippeähnliche Erkrankung	1,8 % vs. 36,9 % RR 0,05 [0,01; 0,35] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39,3 % vs. 21,5 % RR 1,82 [1,03; 3,22] RR ^c 0,55 [0,31; 0,97] p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ > 0,90 geringerer / größerer Schaden nicht belegt ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C) (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Ereignisanteil IFN-β 1a vs. Fingolimod (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu gewährleisten)</p> <p>d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>e: Da das Konfidenzintervall aufgrund der asymptotischen Berechnung in diesem Fall als nicht hinreichend verlässlich für die Bestimmung des Ausmaßes angesehen wird, kann das Ausmaß des größeren Schadens nicht quantifiziert werden.</p> <p>f: Ein geringerer oder größerer Schaden ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist.</p> <p>EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol-5D; HR: Hazard Ratio; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
--

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 29 fasst für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 29: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fingolimod im Vergleich zu IFN- β 1a (Fragestellung C)

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Geschlecht: weiblich</p> <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Krankheitsschübe)</p>	<p>Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUE)</p>
<p>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: grippeähnliche Erkrankung)</p>	
<p>IFN-β: Interferon-beta; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

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 quantifizierbar 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- β 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 quantifizierbar 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 bezogen auf den Endpunkt 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- β 1a.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a ableitet, und diesen zudem auf die intramuskuläre Gabe von IFN- β 1a einschränkt.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C)

TRANSFORMS

Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: an efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20(5): 446-451.

Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1072-1081.

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.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. *J Neurol* 2013; 260(8): 2023-2032.

DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D et al. First-dose effects of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(5): 629-638.

Kappos L, Cohen J, Collins W, De Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4): 494-504.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10(6): 520-529.

Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, Hartung HP, Comi G, Barkhof F et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon beta-1a intramuscular: subgroup analyses of the trial assessing injectable interferon vs. Fingolimod oral in relapsing-remitting multiple sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(3): 355-363.

Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2015; 41: 69-74.

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*. 14.01.2014 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00340834>.

Novartis. Efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase (TRANSFORMS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2014 [Zugriff: 03.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00340834>.

Novartis. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional extension phase: study no CFTY720D2302; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Novartis Pharma. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE>.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 30 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 30: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Glatirameracetat^b oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd) ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN-β (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 fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Gabe von IFN-β 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-β 1a als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: 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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A, 3 B und 3 C (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers. Tabelle 31 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 31: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Glatirameracetat
B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).	IFN-β 1a i. m.
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN-β (1a oder 1b)	IFN-β 1a i. m.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; i. m.: intramuskulär; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose			

Für Fragestellung A (Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben) benennt der pU aufgrund der Vorbehandlung der Patienten von den vom G-BA festgelegten Alternativen Glatirameracetat als Vergleichstherapie.

Für die Fragestellungen B und C (Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β erhalten haben bzw. Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) wählt der pU IFN-β 1a als eine der vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf IFN-β 1a, 30 µg intramuskulär (Avonex). Eine Begründung für die Einschränkung legt der pU nicht vor.

Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN-β 1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen (vgl. auch Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Teriflunomid [14]). Der Einschränkung der Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Applikationsform wird nicht gefolgt. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-β 1a durchgeführt. Die Überprüfung des Studienpools des pU ergab jedoch keine zusätzlich relevante Studie mit IFN-β 1a (ohne Einschränkung bezüglich der Applikationsform), sodass das Vorgehen des pU für die Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung A des pU ist es, den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat bei erwachsenen Patienten mit RRMS gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu bestimmen. Für diese soll dabei die Population der Patienten mit hochaktiver Krankheitsaktivität, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben, betrachtet werden. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanten Endpunkte und auf Basis der bestmöglichen Evidenz (RCT der Evidenzstufe Ib oder Meta-Analysen [aus RCT] der Evidenzstufe Ia) erfolgen, wobei die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen soll.

Der Fragestellung A des pU wird gefolgt, wobei die Aspekte Endpunkte und Studiendauer im Folgenden näher erläutert werden.

Endpunkte

Endpunkte zu Nebenwirkungen führt der pU in seiner Fragestellung zunächst unter der Kategorie Morbidität auf. In der tabellarischen Darstellung der Einschlusskriterien für Studien zur Fragestellung A ist dieser Endpunkt hingegen als separate Kategorie genannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt UE unter dem Komplex Nebenwirkungen gefasst.

Studiendauer

Der pU wählt als Mindeststudiendauer eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt in ihrer aktuell gültigen Leitlinie für klinische Untersuchungen zur Multiplen Sklerose für den Wirksamkeitsnachweis bei RRMS eine Mindestbeobachtungsdauer von 2 Jahren [15]. 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. In der Version dieser Leitlinie, die im Oktober 2015 in Kraft treten soll, wird eine für die Bewertung eines Effekts auf Schubrate und Behinderung ausreichende Studiendauer empfohlen. Die Studiendauer hänge dabei von der Krankheitsaktivität der betrachteten Patientenpopulation ab und könne bei leichteren Krankheitsverläufen bis zu 3 Jahre betragen [16]. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Beobachtungsdauer von mindestens 1 bis 2 Jahren als sinnvoll erachtet.

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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

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 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

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.

Für den direkten Vergleich wurde keine relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichenden Studien zu Fingolimod und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich separate Recherchen durchgeführt.

Hierfür legt der pU eine Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel und eine Recherche nach Glatirameracetat vor.

Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat – anders als von ihm dokumentiert – für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in den Datenbanken MEDLINE und Embase keine validierten Studienfilter verwendet. Dadurch kann nicht nachvollzogen werden, ob die verwendeten Filter ein Suchergebnis in ausreichender Sensitivität erzielen.

Zudem hat der pU in Cochrane Central Register of Controlled Trials ebenfalls einen Filter verwendet. Die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken der Cochrane Library ist nicht sinnvoll, da die Besonderheiten dieser Datenbanken genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich Inkonsistenzen bei der Anzahl der eingeschlossenen Publikationen. Im Flussdiagramm (Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.1.2, Abbildung 4) werden 10 Publikationen zu 3 Studien als relevant aufgeführt, im resultierenden Studienpool (Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.1.4, Tabelle 4-19) jedoch 14 Publikationen. Wobei Martinez 2014 [17] und Meng 2014 [18] nicht im Rechercheergebnis des pU enthalten waren. Hier hat der pU versäumt zu dokumentieren, woher die Referenzen kommen und weshalb diese nicht durch die Suchstrategie des pU

gefunden wurden. Die Dokumentation des Ergebnisses der bibliografischen Recherche kann daher nicht nachvollzogen werden.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in ClinicalTrials.gov, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen sowie EU Clinical Trials Register jeweils Limitierungen (z. B. „Adult“, „Interventional Studies“) vorgenommen, die die Suchoberflächen anbieten. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen in Studienregistern zurückhaltend zu verwenden ist. So umfasst die Studie 2012-004165-41 laut der Einschlusskriterien des Eintrages in EU Clinical Trials Register Altersstufen von 18 bis 55 Jahren, wird jedoch mit der Limitierung „Adult“ nicht gefunden.

Zudem hat der pU zur Strukturierung der Suchstrategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Wird die Suchsyntax des pU im ICTRP Search Portal in der Advanced Search ausgeführt (Felder: Intervention, Condition), stimmen allerdings die vom pU dokumentierten Treffer mit den Trefferzahlen der Überprüfung überein. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung der Suchsyntax ist somit nicht zuverlässig möglich.

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche nach Fingolimod in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich wurde auf der Seite von Fingolimod keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Recherche nach Glatirameracetat

Bibliografische Recherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat – anders als von ihm dokumentiert – für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in den Datenbanken MEDLINE und Embase keine validierten Studienfilter verwendet. Dadurch kann nicht nachvollzogen werden, ob die verwendeten Filter ein Suchergebnis in ausreichender Sensitivität erzielen.

Zudem hat der pU in Cochrane Central Register of Controlled Trials ebenfalls einen Filter verwendet. Die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken der Cochrane Library nicht sinnvoll, da die Besonderheiten dieser Datenbanken genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich Inkonsistenzen bei der Anzahl der eingeschlossenen Studien bzw. Publikationen. Im Flussdiagramm (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1.2, Abbildung 5) werden 2 Publikationen zu 2 Studien als relevant aufgeführt, im resultierenden Studienpool (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.1.4, Tabelle 4-19) jedoch 3 Publikationen zu 3 Studien. Die Publikation von O'Connor 2009 [19] schließt der pU dabei zum einen in Tabelle 4-19 ein; zum anderen dokumentiert der pU für diese Referenz im Anhang 4-C den Ausschlussgrund „Andere Population“. Die Dokumentation des Ergebnisses der bibliografischen Recherche kann daher nicht nachvollzogen werden.

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in ClinicalTrials.gov, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen sowie EU Clinical Trials Register jeweils Limitierungen (z. B. „Adult“, „Interventional Studies“) vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgeben. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen in Studienregistern zurückhaltend zu verwenden ist (siehe Kommentar zur Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich zu Fingolimod).

Zudem hat der pU zur Strukturierung der Suchstrategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Wird die Suchsyntax des pU im ICTRP Search Portal in der Advanced Search ausgeführt (Felder: Intervention, Condition), stimmen allerdings die vom pU dokumentierten Treffer mit den Trefferzahlen der Überprüfung überein. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden,

sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung der Suchsyntax ist somit nicht zuverlässig möglich.

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche zu Glatirameracetat in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Für den indirekten Vergleich wurde auf der Seite von Glatirameracetat keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

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

Der pU hat hierzu unter anderem 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 Abschnitt 2.7.2.6).

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben.

Indirekter Vergleich

Der pU zieht einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo für die Bewertung heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Hierzu schließt der pU auf der Seite von Fingolimod die Studien FREEDOMS und FREEDOMS II ein. Auf der Seite von Glatirameracetat schließt der pU die Studie CONFIRM ein.

Der pU identifiziert darüber hinaus eine Reihe weiterer Studien, die er jedoch aufgrund eines fehlenden gemeinsamen Brückenkomparators zu seinen Studien mit Fingolimod nicht heranzieht. Diese Studien wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Überprüfung der Studienliste ebenfalls identifiziert, jedoch aufgrund anderer Mängel (z. B. fehlende Vorbehandlung) als nicht relevant bewertet. Auf eine Kommentierung der Argumentation des pU (fehlender gemeinsamer Brückenkomparator) wird daher verzichtet.

Die vorgelegten Studien sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da lediglich Ergebnisse für jeweils die Gesamtpopulation der Studien vorliegen und nicht für die relevanten Teilpopulationen. Eine ausführliche Begründung dazu ist in Abschnitt 2.3.1 zu finden.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Modul 4 A des pU wurden keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

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

Es liegen keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Fingolimod bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

Der pU führt doppelblinde, randomisierte Studien der Phasen II und III des Entwicklungsprogramms von Fingolimod an, die nach seinen Angaben im Rahmen der Zulassung zur Bewertung der kardialen Sicherheit herangezogen wurden. Darüber hinaus stellt der pU weitere Studien dar, die zur Untersuchung der Sicherheit von Fingolimod durchgeführt wurden. Zusätzlich führt er eine Recherche nach weiteren Studien vergleichbaren Designs (nicht vergleichende interventionelle und nicht interventionelle

Studien) und gleicher Zielsetzung (Studien die primär die Arzneimittelsicherheit untersuchen) durch.

Der pU leitet aus den identifizierten Studien 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. Bei den RCT legt der pU lediglich Daten der Gesamtpopulationen vor, bei den übrigen Studien handelt es sich um einarmige oder nicht interventionelle Studie, sodass kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Daher werden diese Unterlagen nicht für die Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod berücksichtigt und nicht weiter kommentiert.

2.7.2.7 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.7.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Aus Sicht des pU erlaubt der von ihm vorgelegte indirekte Vergleich aufgrund der hohen Ergebnissicherheit und Aussagekraft eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod für die Patientenpopulationen mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben, valide zu bewerten. Er merkt an, dass aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit nur eine Auswertung auf Basis der Studienpopulationen der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II möglich war. Die Gesamtpopulationen sieht der pU jedoch in ihren Charakteristika mit der relevanten Teilpopulation (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN- β) als vergleichbar an.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf den von ihm dargestellten indirekten Vergleich. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant und werden daher nicht weiter kommentiert. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung sind in Abschnitt 2.3.1 erläutert.

2.7.2.7.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben basiert auf Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs der Studien FREEDOMS und FREEDOMS II auf der Seite von Fingolimod und der Studie CONFIRM auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glatirameracetat über den Brückenkomparator Placebo. Der pU leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu ist dem Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod für Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben, ist Abschnitt 2.3.3 zu entnehmen.

2.7.2.8 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.8.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage eines indirekten Vergleichs für die Fragestellung A mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Argumentation des pU wird gefolgt. Der indirekte Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.3.1).

Der pU führt zudem aus, dass eine entsprechende Studie von der zuständigen Ethikkommission nicht gewährt worden sei. Begründet wurde die Ablehnung der Studie damit, dass eine Behandlung sowohl mit Glatirameracetat als auch mit IFN- β milden und moderaten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose vorbehalten sei, die Zielpopulation allerdings Patienten mit hochaktivem Krankheitsverlauf umfasse.

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

Im Dossier wurden für Fragestellung A keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen. Die vom pU angeführten weiteren Untersuchungen zur „Darstellung der

kardiovaskulären Überwachung“ von Fingolimod werden nach seinen Angaben ergänzend präsentiert und dienen nicht der Nutzenbewertung.

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

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

2.7.2.8.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

2.7.3 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Fragestellungen B und C, Modul 4 B und 4 C)

2.7.3.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung B des pU ist es, den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der fortgeführten Therapie mit IFN- β 1a (intramuskuläre Gabe) bei erwachsenen Patienten mit RRMS gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu bestimmen. Für diese soll dabei die Population der Patienten mit hochaktiver Krankheitsaktivität, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit IFN- β erhalten haben, betrachtet werden. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der bestmöglichen Evidenz (RCT der Evidenzstufe Ib oder Meta-Analysen [aus RCT] der Evidenzstufe Ia) erfolgen, wobei die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen soll.

Die Fragestellung C des pU ist es, den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der Vergleichstherapie IFN- β 1a (intramuskuläre Gabe) bei erwachsenen Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS (mit und ohne Vorbehandlung) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu bestimmen. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der bestmöglichen Evidenz (RCT der Evidenzstufe Ib oder Meta-Analysen [aus RCT] der Evidenzstufe Ia) erfolgen, wobei die Studiendauer mindestens 12 Monate betragen soll. Anders als im Dossier vom 21.09.2011 für die erste Nutzenbewertung von Fingolimod (Auftrag A11-23 [3]) schließt der pU in Modul 4 C entsprechend der Fachinformation [11] sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten ein. Daher ergeben sich andere Patientenzahlen als in der Bewertung A11-23.

Dem Vorgehen des pU für die Fragestellungen B und C wird in weiten Teilen gefolgt. Die Abweichungen betreffen für beide Fragestellungen insbesondere die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Endpunkte. Ergänzend wird die Wahl der Studiendauer erläutert.

Vergleichstherapie

Bei der Benennung der Vergleichstherapie für die Fragestellungen B und C folgt der pU nur teilweise den Vorgaben des G-BA, da er seine Wahl auf die intramuskuläre Applikationsform von IFN- β 1a (30 μ g) beschränkt (siehe Abschnitt 2.7.1). Davon abweichend gibt der pU in der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien an, insgesamt Studien mit IFN- β 1a oder 1b (für die Fragestellung C zusätzlich auch Studien mit Glatirameracetat) einzuschließen. Da die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ergab, bleibt die Inkonsistenz der Angaben des pU ohne Konsequenz.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Endpunkte zu Nebenwirkungen führt der pU dabei für die Fragestellungen B und C zunächst unter der Kategorie Morbidität auf. In der tabellarischen Darstellung der Einschlusskriterien für Studien zur Fragestellung A ist dieser Endpunkt hingegen als separate Kategorie genannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt UE unter dem Komplex Nebenwirkungen gefasst.

Studiendauer

Der pU wählt als Mindeststudiendauer eine Dauer von 12 Monaten. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt in ihrer aktuell gültigen Leitlinie für klinische Untersuchungen zur Multiplen Sklerose für den Wirksamkeitsnachweis bei RRMS eine Mindestbeobachtungsdauer von 2 Jahren [15]. 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. In der ab Oktober 2015 gültigen Version dieser Leitlinie wird eine für die Bewertung eines Effekts auf Schubrate und Behinderung ausreichende Studiendauer empfohlen. Die Studiendauer hänge dabei von der Krankheitsaktivität der betrachteten Patientenpopulation ab und könne bei leichteren Krankheitsverläufen bis zu 3 Jahre betragen [16]. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Beobachtungsdauer von mindestens 1 bis 2 Jahren als sinnvoll erachtet.

2.7.3.2 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 B und 4 C (jeweils 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 B und 4 C (jeweils Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesen Abschnitten die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

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 B und C (jeweils Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossenen RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) darzustellen. Nicht interventionelle Studien, die der pU ergänzend darstellt, und die nicht der Nutzenbewertung dienen, beschreibt der pU anhand der STROBE-Kriterien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Dieser Methodik wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die Patienten anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Schweregrad der Erkrankung (EDSS-Wert bei Studienbeginn), Anzahl der Krankheitsschübe im Zeitraum von 1 und 2 Jahren vor Studienbeginn, Patienten ohne Gadolinium anreichernde T1-Läsionen im MRT sowie Patienten ohne Vorbehandlung zu charakterisieren. Diese Charakteristika sind ausreichend um die Patienten der Fragestellung C zu charakterisieren. Für Fragestellung B fehlen Angaben zur Anzahl der T2-hyperintensiven Läsionen (diese waren auch den weiteren Studienunterlagen nicht zu entnehmen). Ebenso liegen keine Angaben zur Anzahl der Patienten vor, die gleich viele oder mehr Schübe im Vergleich zum Vorjahr hatten (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.3.4.1).

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.3.4.3 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 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie pro Anwendungsgebiet identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modulen 4 B und 4 C jeweils in Abschnitt 4.2.5.4 nur Angaben zu Sensitivitätsanalysen, die in der Studie TRANSFORMS durchgeführt wurden. Die dort betrachtete Population ist jedoch für die Fragestellungen der Anwendungsgebiete B und C nicht relevant. Der pU erklärt nicht, welche Bedeutung diese Sensitivitätsanalysen (per protocol Analysen) für die Bewertung der Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung

betrachteten Teilpopulationen gemäß der Anwendungsgebiete B und C haben und stellt die Ergebnisse auch nicht dar. Für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen B und C führt der pU keine eigenen Sensitivitätsanalysen durch.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 B und 4 C jeweils in Abschnitten 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der Methodik wird hinsichtlich der beiden folgenden Aspekte nicht gefolgt.

Der pU argumentiert, dass eine Subgruppenanalyse bei kategoriellen Variablen nur durchgeführt wird, wenn dies bzgl. der Anzahl der Ereignisse auf Ebene der Gesamtpopulation als sinnvoll bzw. ausreichend angesehen wird. Eine konkrete Mindestanzahl oder eine genauere Begründung für die Mindestanzahl gibt er jedoch nicht an. Diese Situation lag jedoch in keiner der für die Bewertung relevanten Subgruppenanalysen vor, sodass diese Unklarheit bzgl. des Vorgehens ohne Konsequenz bleibt.

Mögliche Interaktionseffekte binärer Variablen testet der pU durch das logistische Regressionsmodell und damit hinsichtlich des Effektmaßes Odds Ratio. Für die Nutzenbewertung wird jedoch das Relative Risiko als Effektmaß verwendet. Die Verwendung des Relativen Risikos führt jedoch nicht zu qualitativen Änderungen gegenüber den Ergebnissen aus dem logistischen Modell bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten oder möglichen Effektmodifikatoren. Damit bleibt das abweichende Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.3.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.3.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B und 4C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

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.

Für die Fragestellungen B und C wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Weitere Untersuchungen

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

Der pU hat hierzu unter anderem 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 Abschnitt 2.7.2.6 zu Fragestellung A).

2.7.3.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.3.1.1) des Dossiers.

Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β (Fragestellung B)

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie zur Nutzenbewertung von Fingolimod für Fragestellung B (Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β). Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie TRANSFORMS, in der Fingolimod mit IFN- β 1a verglichen wurde. Von dieser Studie zieht der pU die Teilpopulation der Patienten mit hochaktiver RRMS, die keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β erhalten haben, zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod heran.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie sowie dem Einschluss der relevanten Teilpopulation wird gefolgt.

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung C)

Für Fragestellung C (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) schließt der pU ebenfalls die Studie TRANSFORMS ein. Von dieser Studie zieht der pU die Teilpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod heran.

Auch hier wird der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie sowie dem Einschluss der relevanten Teilpopulation gefolgt.

2.7.3.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**2.7.3.4.1 Studiendesign und Population**

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

Studiendesign

Der pU schließt für die Fragestellungen B und C jeweils die Studie TRANSFORMS zur Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod ein. Die Angaben zum Design der Studie TRANSFORMS sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Population***Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN- β (Fragestellung B)***

Der pU gibt in Modul 4 B (Tabelle 4-9) an, neben der Darstellung der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie auch auf die relevante Teilpopulation der Patienten dieser Studie einzugehen. Zur Definition der relevanten Teilpopulation verweist der pU dabei auf seine Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 B. Danach ist die relevante Teilpopulation der Fragestellung B durch die folgenden Kriterien definiert: Dauer der Vorbehandlung mit IFN- β , Anzahl der Krankheitsschübe im vorangegangenen Jahr, Anzahl

der T2-hyperintensiven Läsionen im kranialen MRT oder der Anzahl der Gadolinium anreichernden Läsionen, oder anhand der im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder der anhaltend schweren Schübe.

Diese Kriterien gehen aus den Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Moduls 4 B nur teilweise hervor. Es fehlen Angaben zum Vorliegen und zur Anzahl von T2-hyperintensiven Läsionen im kranialen MRT. Auch finden sich keine Angaben zur im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder zu anhaltend schweren Schüben. Aus den Angaben zu den Patientencharakteristika geht daher nicht eindeutig hervor, inwieweit die vom pU eingeschlossenen Patienten eine hohe Krankheitsaktivität haben und der Zulassung entsprechen.

Weitere Angaben finden sich jedoch in einer Tabelle, die der pU als Referenz in Modul 3 des Dossiers (Abschnitt 3.2.3) nennt [20]. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass die vom pU in seinen Analysen betrachteten Patientenpopulationen entweder mindestens 1 Schub im vergangenen Jahr (und entweder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion oder mindestens 9 T2-Läsionen bei Studieneinschluss aufwiesen) oder gleich viele oder mehr Schübe im Vergleich zum Vorjahr hatten, und dass die Patienten zuvor < 1 Jahr mit IFN- β behandelt worden waren. Diese Angaben erfüllen die in der Fachinformation von Fingolimod geforderten Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität [11]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die vom pU eingeschlossenen Patienten eine hohe Krankheitsaktivität der RRMS haben und der Zulassung entsprechen.

Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Fragestellung C)

Die für Fragestellung C relevante Patientenpopulation (Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS) wird in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 C anhand der Anzahl der Krankheitsschübe im vorangegangenen Jahr und der Anzahl der Gadolinium anreichernden Läsionen definiert. Unklar ist dabei, ob die Krankheitsschübe gemäß der Zulassung von Fingolimod [11] gleichzeitig mit einer Behinderungsprogression einhergingen. Die Patienten konnten therapienaiv oder vorbehandelt sein.

Diese Kriterien gehen aus den Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Moduls 4 C größtenteils hervor. Zwar fehlen Angaben zu einer signifikanten Erhöhung der Anzahl der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT, anhand derer gemäß der Zulassung von Fingolimod [11] die Patientenpopulation ebenfalls definiert sein kann. Da aber alle Patienten der relevanten Teilpopulation mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufwiesen, kann davon ausgegangen werden, dass die vom pU eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation für Fragestellung C entsprechen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 B und 4 C, jeweils Abschnitt 4.3.1.2.1, warum die Ergebnisse der Studie TRANSFORMS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Er

begründet dies damit, dass die Studienpopulationen in ihren demografischen Charakteristika zu Studienbeginn, in der Diagnose und in der Vorbehandlung strukturgleich zur RRMS-Population in Deutschland sind.

Die Angaben sind bezogen auf die RRMS-Population nachvollziehbar. Allerdings trifft der pU keine Aussagen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen der Patienten mit hochaktiver RRMS, ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- β , und der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS auf den deutschen Versorgungskontext.

2.7.3.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B und 4 C (jeweils Abschnitte 4.3.1.3.1, Anhänge 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B und 4 C (jeweils Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU wertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt. Für die in der Dossierbewertung herangezogenen Endpunkte Krankheitsschübe (jährliche Schubrate bzw. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub), Behinderungsprogression und Nebenwirkungen (SUE, Abbrüche wegen UE sowie spezifisch betrachtete UE) ist das Verzerrungspotenzial ebenfalls nachvollziehbar beschrieben. Der pU wertet das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird ebenfalls gefolgt.

Entgegen der Bewertung des pU werden die Endpunkte Schweregrad der Behinderung (MSFC-z) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als potenziell hoch verzerrt angesehen, für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL), Fatigue (mFIS) und Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Zu den Endpunkten Schweregrad der Behinderung (MSFC-z) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen für die relevante Population jeweils nur Auswertungen vor, bei denen ein möglicherweise bedeutsamer Anteil an Patienten nicht berücksichtigt wurde. Für den Endpunkt Schweregrad der Behinderung ist nicht auszuschließen, dass 12,7 % (Fragestellung B) bzw. bis zu 14,9 % (Fragestellung C) der Patienten der relevanten Teilpopulation unberücksichtigt blieben. Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand sind die entsprechenden Anteile 14,5 % (Fragestellung B) bzw. 17,4 % (Fragestellung C). Aufgrund der ggf. daraus resultierenden Verletzung des ITT-Prinzips für diese Endpunkte, wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (PRIMUS QoL), Fatigue (mFIS) und Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS Activities) sind die Anteile der nicht

berücksichtigten Patienten anhand der Angaben des pU nicht zu überprüfen, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sie größer als 30 % sind. Für den Endpunkt Fatigue liegen Auswertungen nur auf Grundlage von 62,7 % (Fragestellung B) und 64,5 % (Fragestellung C), für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nur für 60,9 % (Fragestellung B) und 66,1 % (Fragestellung C), und für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens nur für 62,7 % (Fragestellung B) und 65,3 % (Fragestellung C) aller Patienten der relevanten Teilpopulationen vor. Diese Endpunkte wurden zwar nicht in allen an der Studie beteiligten Ländern erhoben. Es ist aber unklar, wie vielen Patienten der relevanten Teilpopulation der jeweilige Fragebogen vorgelegt wurde. Da damit auch unklar bleibt, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die den Fragebogen erhalten haben und damit in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen, sind die zugehörigen Ergebnisse für diese beiden Endpunkte möglicherweise nicht valide und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität, den der pU hinsichtlich des Verzerrungspotenzials nicht bewertet hat, ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

2.7.3.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte und Analysen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind im Folgenden beschrieben. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität (Todesfälle); eingeschlossen

Morbidität

Die Endpunkte Krankheitsschübe und Behinderungsprogression werden zum Teil über die EDSS gemessen. Eine formale Validierung dieser Skala fehlt allerdings. Die EDSS ist zwar als Skala im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose etabliert, sie hat aber Schwächen wie die begrenzte Intra- und Interobserver-Reliabilität [15,16,21]. Die europäische Zulassungsbehörde empfiehlt daher Maßnahmen, wie beispielsweise ein spezifisches Training der Endpunkterheber oder Beurteilung eines Patienten durch immer denselben Arzt während der Studie, um dieses Problem zu minimieren [15,16]. Diese Maßnahmen sind im Studienprotokoll der Studie TRANSFORMS festgehalten. Die EDSS-basierten Endpunkte Krankheitsschübe und Behinderungsprogression sind daher für die Nutzenbewertung relevant.

▪ Krankheitsschübe

Der pU legt zum Endpunkt Krankheitsschübe mehrere Operationalisierungen vor. Diese wurden teilweise in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt Krankheitsschübe wird allerdings in seiner Gesamtheit beurteilt. Dabei stellt die jährliche Schubrate die maßgebliche Operationalisierung dar, da das Ziel der Therapie ist, die Anzahl der Schübe zu reduzieren. Die Zeit bis zum ersten Schub hingegen lässt keine Aussage zur Gesamtanzahl der Schübe zu.

- jährliche Schubrate: eingeschlossen
- Zeit bis zum ersten bestätigten Schub: eingeschlossen.

Der pU wertet in Modul 4 B und 4 C die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub aus und gibt das dazugehörige Hazard Ratio (HR) an. Er stellt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve dar, anhand derer er je Behandlungsgruppe die Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 abliest.

- Anzahl der 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 definiert als ein nach 3 Monaten bestätigter Anstieg der EDSS-Punktzahl um 1 Punkt (bei einem Ausgangswert von $< 5,5$ Punkten) oder ein Anstieg auf der EDSS von mindestens 0,5 Punkten (bei einem Ausgangswert von $\geq 5,5$ Punkten). Dieses Progressionskriterium war in der relevanten Studie TRANSFORMS a priori definiert, wie auch von der Zulassungsbehörde gefordert. Der pU macht keine Angaben zur Validität dieses Kriteriums. Entsprechend der Leitlinie der europäischen Zulassungsbehörde wird eine Erhöhung des EDSS-Punktzahl von 1 Punkt (bei einem Ausgangswert $\leq 5,5$ Punkten) oder von 0,5 Punkten (bei einem Ausgangswert von $> 5,5$ Punkten) als Behinderungsprogression angesehen [15,16]. Das in der Studie TRANSFORMS gewählte Kriterium weicht damit leicht von demjenigen der Zulassungsbehörde 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 Behinderungsprogression: eingeschlossen

Der pU wertet in Modul 4 B und 4 C die Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression aus und gibt das dazugehörige Hazard Ratio (HR) an. Er stellt die zugehörige

Kaplan-Meier-Kurve dar, anhand derer er je Behandlungsgruppe die Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12 abliest.

- Schweregrad der Behinderung

Das MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) ist ein Instrument zur Erfassung der neurologischen Leistung [21,22]. Es besteht aus 3 Dimensionen: Messfunktionen Armfunktion (9-Hole Peg Test [9-HPT]), Beinfunktion (Timed 25-Foot Walk [T25-FW]) sowie einer Beurteilung der kognitiven Funktion (Paced Auditory Serial Addition Test – 3 [PASAT-3]). Aus diesen Dimensionen (Subskalen) wird ein Gesamtpunktwert errechnet (MSFC-z Score). Das MSFC wird als valide akzeptiert und die Ergebnisse in Ergänzung zum Anteil der Patienten ohne Behinderungsprogression in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dabei wird der Gesamtpunktwert MSFC-z Score zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, die 3 Subskalen werden ergänzend dargestellt. Es muss jedoch 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 [23]. 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 der Effekt für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen B und C jeweils nicht statistisch signifikant war.

- Fatigue

- mFIS (modified Fatigue Impact Scale): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

In der Studie TRANSFORMS wurde zur Erfassung der Fatigue der mFIS-Fragebogen mit 39 Fragen eingesetzt. Die mFIS ist eine vorläufige, nicht validierte Version der U-FIS (Unidimensional Fatigue Impact Scale), die zum Zeitpunkt der Studie TRANSFORMS noch nicht zur Verfügung stand. Die endgültige und validierte Fassung der U-FIS umfasst insgesamt 22 Fragen, die auch in der vorläufigen Version mFIS enthalten sind. Die Skalen mFIS bzw. U-FIS umfassen kognitive, physische und psychosoziale Funktionen. Der pU gibt an, dass zur Analyse der Daten die 22 Fragen der mFIS herangezogen wurden, die in die U-FIS eingegangen sind und die Daten entsprechend dem UFIS ausgewertet wurden. Das Instrument wird vom Institut als valide eingestuft und daher in die Bewertung eingeschlossen.

In der Studie TRANSFORMS wurde der mFIS (wie auch beide PRIMUS-Fragebögen) nur in den Ländern erhoben, für die eine validierte Übersetzung verfügbar war. Dies sind: Australien (Angabe im Studienprotokoll; Angabe des pU in Modul 4: Österreich), 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 zwar darauf, dass der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten in den relevanten Teilpopulationen unter 20 % liegt und die Behandlungsgruppe sich in Bezug auf die nicht berücksichtigten Patienten aus seiner Sicht nicht relevant unterscheiden (< 10 %), dies lässt sich aber anhand der vorliegenden Informationen nicht überprüfen. Nach eigenen Berechnungen ist es möglich,

dass der Nichtberücksichtigungsanteil für den mFIS über 30 % liegt. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

- Aktivitäten des täglichen Lebens
 - PRIMUS Activities: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Der PRIMUS (Patient Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis) ist ein krankheitsspezifischer, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit MS [24]. 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 [Angabe im Studienprotokoll; Angabe des pU in Modul 4: Österreich], 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. Er verweist zwar darauf, dass der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten in den relevanten Teilpopulationen unter 20 % liegt und die Behandlungsgruppe sich in Bezug auf die nicht berücksichtigten Patienten aus seiner Sicht nicht relevant unterscheiden (< 10 %), dies lässt sich aber anhand der vorliegenden Informationen nicht überprüfen. Nach eigenen Berechnungen ist es möglich, dass der Nichtberücksichtigungsanteil für den PRIMUS Activities über 30 % liegt (siehe auch Abschnitte 2.4.2.2 und 2.5.2.2). Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Daten in der Nutzenbewertung nicht 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 (VAS) zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) seinen Gesundheitszustand ein. Die EQ-5D VAS wird als valide eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- 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. 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: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

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. Er verweist zwar darauf, dass der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten in den relevanten Teilpopulationen unter 20 % liegt und die Behandlungsgruppe sich in Bezug auf die nicht berücksichtigten Patienten aus seiner Sicht nicht relevant unterscheiden (< 10 %), dies lässt sich aber anhand der vorliegenden Informationen nicht überprüfen. Nach eigenen Berechnungen ist es möglich, dass der Nichtberücksichtigungsanteil für den PRIMUS QoL über 30 % liegt. Aufgrund dieser Unsicherheiten wurden die Daten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

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.

- SUE: eingeschlossen.
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen.
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen.

Der pU stellt für die relevanten Populationen der vorliegenden Nutzenbewertung in seiner Bewertung ausgewählte UE dar. Diese aus seiner Sicht relevanten UE sind den Angaben des pU zufolge die im Risk-Management-Plan identifizierten Risiken. Die Erhebung der vom pU gewählten Endpunkte inklusive deren Operationalisierung war in der Studie nicht a priori festgelegt, eine weitergehende Begründung für die Wahl der jeweiligen Operationalisierung fehlt. Zudem legt der pU für kombinierte Endpunkte keine Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten vor. Dem Vorgehen des pU bei der Auswahl der spezifischen UE wird nicht gefolgt, zumal für eine ausgewogene Bewertung auch die häufigen UE der Vergleichsintervention betrachtet werden müssen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden spezifische UE für die relevanten Teilpopulation der Fragestellungen B und C auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie TRANSFORMS ausgewählt und eingeschlossen. Dabei wurden die Aussagekraft und Spezifität hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Wirkstoffe, sowie die Patientenrelevanz berücksichtigt. Eine Übersicht über die häufigsten UE in den relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen B und C ist in Tabelle 35 und Tabelle 36 im Anhang A dargestellt.

Für Fragestellung B wurden die folgenden spezifischen UE eingeschlossen: Infektionen (SOC), grippeähnliche Erkrankung (PT), Obstipation (PT).

Für Fragestellung C wurden die folgenden spezifischen UE eingeschlossen: Infektionen (SOC), grippeähnliche Erkrankung (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC).

Die eingeschlossenen spezifischen UE sind in der Auswahl des pU enthalten. Es wurden keine zusätzlichen UE identifiziert.

Kommentare zu Ergebnissen

Anmerkung zu den Ergebnissen der Jährlichen Schubrate

Der pU beschreibt in Modul 4 B und 4 C (jeweils Abschnitt 4.2.5.2), dass die Analyse der jährlichen Schubrate mit einer Negativ-Binomialregression erfolgt. Aus den zur Verfügung gestellten Unterlagen des Modul 5 geht jedoch die Art der Auswertung nicht eindeutig hervor, sie wird dort als Analyse der „aggregierten ARR“ (ARR: annual relapse rate, jährliche Schubrate) bezeichnet. Im Studienbericht wird die aggregierte ARR definiert als die Summe der Schübe aller Patienten dividiert durch die Summe aller Beobachtungszeiten. Für die Analyse einer so definierten jährlichen Schubrate könnte jedoch keine Negativ-Binomialregression eingesetzt werden, da für diese die individuellen Daten der Patienten notwendig wären. Dieser Widerspruch findet sich auch durchgehend im Studienbericht, in dem angegeben ist, dass die Analyse „was based on a negative binomial regression model for the aggregate ARR ...“. Unter der Annahme, dass dies allein ein Bezeichnungsfehler ist, werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen der jährlichen Schubrate als Ergebnisse eines generalisierten linearen Modells mit negativ binomialverteilter Zielvariable interpretiert, wobei eine Restunsicherheit verbleibt.

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 für die Fragestellungen B und C Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter (≤ 37 Jahre oder > 37 Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich), Krankheitsschwere (EDSS-Wert bei Studienbeginn $\leq 3,5$ oder $> 3,5$), Zentrum / Land und Vorbehandlung (nur Fragestellung C) 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 QoI) und Nebenwirkungen (UE, SUE, Abbruch wegen UE).

Die Subgruppenmerkmale und Trennwerte sind in der Studie TRANSFORMS nicht a priori festgelegt gewesen. Für die Merkmale Zentrum / Land legt der pU lediglich die Interaktionsterme dar, nicht die Ergebnisse der Subgruppenanalysen. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur das Merkmal Geschlecht und für Fragestellung C zusätzlich das Merkmal Vorbehandlung berücksichtigt. Es werden Subgruppenanalysen nur zu den Endpunkten in Erwägung gezogen, für die verwertbare Daten vorlagen und für die sich mindestens ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ergibt. Diese Kriterien sind nur für die Fragestellung C erfüllt. Hier zeigte sich für die Endpunkte jährliche Schubrate bzw. Zeit bis zum ersten bestätigten Schub ein Hinweis auf bzw. ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

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

Im Dossier des pU wurden zu den Fragestellungen B und C keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden zu den Fragestellungen B und C keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen.

2.7.3.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Wie in Abschnitt 2.7.2.6 kommentiert, präsentiert der pU ergänzend weitere Untersuchungen zur kardialen Sicherheit, gibt aber an, dass diese nicht der Nutzenbewertung dienen. Die Ausführungen des pU zu den weiteren Untersuchungen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.3.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.3.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU sieht die Studie TRANSFORMS aufgrund der aus seiner Sicht hohen Ergebnissicherheit und Aussagekraft als geeignet an, um den Zusatznutzen für die Patientenpopulationen mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- β (Fragestellung B) bzw. mit rasch fortschreitender schwererer RRMS (Fragestellung C) valide zu bewerten. Er begründet dies mit der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichs, der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer der TRANSFORMS.

Der Argumentation des pU wird gefolgt. Es können maximal Hinweise abgeleitet werden, da die besonderen Anforderungen zur Ableitung eines Belegs bei Vorliegen lediglich einer Studie nicht erfüllt sind.

2.7.3.8.2 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 B und 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für Patienten mit hochaktiver RRMS ohne vollständige Vorbehandlung mit IFN- β (Fragestellung B) leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der Zusatznutzen basiert aus Sicht des pU auf einem Vorteil von Fingolimod gegenüber IFN- β 1a i. m. hinsichtlich der jährlichen Schubrate, der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) und der Inzidenz grippeähnlicher Symptome.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Fragestellung B ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fingolimod gegenüber IFN- β 1a (allerdings ohne Einschränkung auf die Applikationsform) abgeleitet. Abweichend vom pU beruht diese Einschätzung auf einem Vorteil von Fingolimod ausschließlich hinsichtlich der Endpunkte Krankheitsschübe und grippeähnliche Erkrankungen.

Der Einschätzung des pU wird nur zum Teil gefolgt. So wurden aufgrund einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt Krankheitsschübe separate Aussagen für Männer und Frauen getroffen. Zudem ergab sich für Fingolimod ein Nachteil hinsichtlich der SUE, den der pU nicht identifiziert.

Insgesamt steht den positiven Effekten (für grippeähnliche Symptome und für Frauen zusätzlich für Krankheitsschübe) ein nicht quantifizierbarer größerer Schaden hinsichtlich der SUE gegenüber. Für Männer ergab sich daraus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Frauen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe auch Abschnitt 2.6).

2.7.3.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.3.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden für die Fragestellungen B und C keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod eingesetzt.

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

Im Dossier wurden für die Fragestellungen B und C keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Fingolimod herangezogen. Die vom pU dargestellten weiteren Untersuchungen zur kardialen Sicherheit werden nach seinen Angaben ergänzend präsentiert und dienen nicht der Nutzenbewertung.

2.7.3.9.3 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.

2.7.3.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.3.4.3 der vorliegenden Bewertung.

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 A bis Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Fingolimod [11]. Hiernach ist Fingolimod für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie sowie für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS indiziert.

Der G-BA unterteilt die Patientenpopulation mit hochaktiver RRMS in Abhängigkeit der Dauer der Vorbehandlung. Daraus ergibt sich eine Differenzierung in insgesamt 3 Subgruppen:

- Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr, Subgruppe A),
- Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende DMT erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr, Subgruppe B), und
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Subgruppe C).

Für die Subgruppen A und B sind lediglich die Personen mit einer Vorbehandlung mit IFN- β Gegenstand der vorliegenden Bewertung, da diese Fragestellung Gegenstand des befristeten Beschlusses war.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass bei Patienten mit 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 2012 hatten demnach 223 288 GKV-Patienten eine gesicherte ambulante Diagnose der entsprechenden Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS“ (ICD-10 G35-G37) [25].

In Tabelle 3-7 in Modul 3 A des Dossiers (Seite 32 ff.) wird ausgehend von 223 288 GKV-Patienten über 4 Schritte die Anzahl von RRMS-Patienten mit mindestens einer DMT 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 2012, dass dieser Anteil 94,97 % der Patienten entspricht [26].
- 2) Der pU zieht die Daten des Statistischen Bundesamtes weiterhin zur Ermittlung des Anteils der erwachsenen Patienten heran: Der Anteil der Patienten, die als stationäre Hauptdiagnose eine MS-Diagnose haben und zwischen 15 und 19 Jahre alt sind, beträgt 1,7 % [26]. Aufgrund von Unsicherheit gibt der pU eine Spanne für die GKV-Zielpopulation an (0 bis 1,7 % 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 59 % der Patienten mit MS (Stand November 2014) [27].
- 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 [28] 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 [29]. Die Werte nutzt der pU als Unter- bzw. Obergrenze für die weiteren Berechnungen der Subgruppen A und B.

Die Anzahl der RRMS-Patienten, die trotz der Behandlung mit einer DMT unter einer hohen Krankheitsaktivität leiden, schätzt der pU anhand der TYPIC-Studie [29]. 24 % der RRMS-Patienten erfüllen die ersten beiden der 3 Kriterien aus der Fachinformation („Diese Patienten sollten während der Therapie im vergangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und (1) sie sollten 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...“) [11].

Für die GKV-Zielpopulation der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz mindestens einer DMT wird demnach eine Spanne von 20 790 bis 23 911 Patienten angegeben.

Angaben zur Verteilung der beiden Subgruppen nach Dauer der Vorbehandlung (DMT \geq 1 Jahr, DMT < 1 Jahr) entnimmt der pU aus der Zulassungsstudie TRANSFORMS und aus IMS-Health Daten. Er errechnet einen Mittelwert: 64,96 % (13 506 bis 15 533) der Patienten standen unter einer Vorbehandlung \geq 1 Jahr und 35,04 % (7285 bis 8379) < 1 Jahr.

Der Anteil von 56 % unter den mit IFN- β vorbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität wird einer Publikation zum MS-Register entnommen [30]. Die Größe der GKV-Zielpopulation der Subgruppen A und B liegt damit laut pU bei 7564 bis 8699 (DMT \geq 1 Jahr) bzw. 4080 bis 4693 (DMT $<$ 1 Jahr) Patienten.

Zur Bestimmung der Subgruppe C nimmt der pU für die in Schritt 4 ermittelten RRMS-Patienten mit einer DMT einen Anteil von 8,2 % und für die RRMS-Patienten ohne Vorbehandlung (20,37 % bis 29,54 % der in Schritt 3 ermittelten RRMS-Patienten) einen Anteil von 14,9 % an. Diese Angaben basieren im Fall der vorbehandelten Patienten auf Daten der TYPIC-Studie [29] und für nicht vorbehandelte Patienten auf einer Publikation zum MS-Register [31].

Für die GKV-Zielpopulation der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS wird eine Spanne von 10 835 bis 13 677 Patienten geschätzt.

Bewertung des Vorgehens des pU

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:

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) finden keine Anwendung. Die Grundgesamtheit kann also wahrscheinlich kleiner sein. Zudem liegt eine aktuellere als die vom pU verwendete Publikation [26] des Statistischen Bundesamtes zu stationären Diagnosedaten vor [32].

Der pU leitet zunächst alle Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung differenziert nach der jeweiligen Vorbehandlungsdauer her. Anschließend setzt er einen Anteil von 56 % mit IFN- β vorbehandelten Patienten an. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Alternativ kann die Zielpopulation direkt über die Patienten mit einer Vorbehandlung mit IFN- β hergeleitet werden. Laut Angaben des MS-Registers werden rund 48 % der RRMS-Patienten mit IFN- β behandelt [30]. Daraus ergibt sich eine Spanne für die GKV-Zielpopulation von 14 154 bis 14 399 Patienten für die ersten beiden Subgruppen. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung und zur Verteilung der Dauer der Vorbehandlung können übertragen werden: Damit werden 9194 bis 9353 Patienten unter einer Vorbehandlung von \geq 1 Jahr und 4960 bis 5045 Patienten unter einer Vorbehandlung von $<$ 1 Jahr ermittelt.

Weiterhin bezieht der pU in die Herleitung der Patienten mit hochaktiver RRMS Non-Responder nicht ein, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden (siehe Fachinformation [11]).

Auch wenn sich diese Unklarheiten in der Herleitung der Patientenzahlen auf die konkreten Werte auswirken können, sind die Annahmen und die Vorgehensweise des pU zu den ersten beiden Subgruppen dennoch als plausibel anzusehen.

Abweichend zum ersten Dossier zu Fingolimod aus dem Jahr 2011 [3] gibt der pU im aktuell zu bewertenden Dossier für die Subgruppe C neben den Daten der therapienaiven auch die der vorthera­pierten Patienten an. Dies ist nachvollziehbar, jedoch ist die Herleitung der Größe dieser Subgruppe mit großer Unsicherheit behaftet. Erstens ist die Annahme, dass 8,2 % der Patienten mit krankheitsmodifizierender Vortherapie dieser Gruppe zuzuschreiben sind, aus mehreren Gründen kritisch zu bewerten. Der Wert, welcher der epidemiologischen Studie von Mäurer et al. (2011) [29] entnommen wird, bezieht sich auf den Anteil der immunmodulatorisch behandelten RRMS-Patienten mit mindestens 2 Schüben im vorangegangenen Jahr. Der Wortlaut der Fachinformation von Fingolimod, dass 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr auftreten müssen, muss jedoch nicht so interpretiert werden, dass es zwingend das vorangegangene Jahr sein muss. Außerdem gehört zu dem Anwendungsgebiet laut Fachinformation von Fingolimod der Nachweis mindestens einer Gadolinium anreichernden Läsion im MRT oder eine signifikante Erhöhung der T2-Läsionen. Laut Mäurer et al. (2011) [29] wurde beispielsweise lediglich bei 48,8 % der Patienten mit Schüben mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion im MRT nachgewiesen.

Zweitens bezieht sich der Anteil der unbehandelten Patienten mit rascher Krankheitsprogression von 14,9 % aus dem MS-Register [31] entgegen den Angaben des pU auf alle in die Auswertung eingeschlossenen MS-Patienten und nicht ausschließlich auf Patienten mit RRMS.

Zudem ist eine nicht quantifizierbare Überschneidung zwischen Patienten der ersten beiden Subgruppen und den vorthera­pierten Patienten der dritten Subgruppe möglich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz der MS aus. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS. In der Nutzenbewertung wird für diese Subgruppe jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in Abhängigkeit des Geschlechts identifiziert. Zur Geschlechtsverteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen keine Angaben im Dossier vor. Angaben des MS-Registers ist zu entnehmen, dass 75 % der RRMS-Patienten weiblich sind [30].

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 A bis Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,33-38].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,33-38].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fingolimod, Glatirameracetat, IFN- β 1a und IFN- β 1b geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2015 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [11,33-38].

Die Kosten für fiebersenkende Analgetika beim Einsatz von IFN- β sind plausibel, aber keine zwingende GKV-Zusatzleistung, da die deutsche Leitlinie [39] 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 [40] gelistet ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 21 002,22 € für Fingolimod, mit 17 425,55 € für Glatirameracetat, mit 20 202,60 bis 22 170,19 € für IFN- β 1a sowie mit 16 102,48 bis 18 613,66 € für IFN- β 1b. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Fingolimod angesichts der verfügbaren MS-Therapeutika von einem Versorgungsanteil von 75 % aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Spanne für die GKV-Zielpopulation ist für die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Vorbehandlung mit IFN- β (Subgruppen A und B) in ihrer Größenordnung plausibel. Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden, wurden jedoch nicht einbezogen.

Die Spanne für die GKV-Zielpopulation ist für die Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Subgruppe C) mit großer Unsicherheit behaftet. Zum einen bezieht sich der Anteil der unbehandelten Patienten mit rascher Krankheitsprogression auf alle MS-Patienten und nicht ausschließlich auf die betrachtete Patientenpopulation mit RRMS. Zum anderen sind die geschätzten Patientenanteile nur bedingt für die Herleitung der GKV-Zielpopulation geeignet, da nicht alle für die Anwendung erforderlichen Kriterien laut Fachinformation beachtet werden. Zudem ist eine Überschneidung zwischen Patienten der ersten beiden Subgruppen und den vortherapierten Patienten der dritten Subgruppe möglich.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Fingolimod, Glatirameracetat, IFN- β 1a und IFN- β 1b sind plausibel.

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. Dimethylfumarat, 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 A bis 3 C (jeweils Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind in den Modulen 3A bis C identisch. Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers stellen die Inhalte der vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan, Annex IV des EPAR) umfassend dar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit 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

oder

- 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 vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der Erstzulassung von 2011. Für die unter dem ersten Spiegelstrich genannte Patientenpopulation bezieht sich die Bewertung damit ausschließlich auf diejenigen Patienten, die mit IFN- β vorbehandelt wurden.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fingolimod sind, je nach Fragestellung, unterschiedlich.

Tabelle 32 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 32: Fingolimod – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Glatirameracetat^b oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie	Zusatznutzen nicht belegt
B	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd) ^c	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
C	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Glatirameracetat oder IFN-β (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 fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf die intramuskuläre Gabe von IFN-β 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-β 1a als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: 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.

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

Tabelle 33: 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, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	7564–8699 ^a	Die Spanne für die GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Unter Verwendung einer anderen Datenbasis bei der Anteilsberechnung der mit IFN-β behandelten Patienten ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 9194 bis 9353 Patienten. Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden, wurden nicht einbezogen.
	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	4080–4693 ^a	Die Spanne für die GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Unter Verwendung einer anderen Datenbasis bei der Anteilsberechnung der mit IFN-β behandelten Patienten ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 4960 bis 5045 Patienten. Non-Responder, die im Vergleich zum Vorjahr unter unveränderten oder vermehrten Schubraten oder anhaltend schweren Schüben leiden, wurden nicht einbezogen.
	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, davon:	10 835–13 677 ^a	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind mit großer Unsicherheit behaftet. Zum einen bezieht sich der Anteil der unbehandelten Patienten mit rascher Krankheitsprogression auf alle MS-Patienten und nicht ausschließlich auf die betrachtete Patientenpopulation mit RRMS. Zum anderen sind die geschätzten Patientenanteile nur bedingt für die Herleitung der GKV-Zielpopulation geeignet, da nicht alle für die Anwendung erforderlichen Kriterien laut Fachinformation beachtet werden. Zudem ist eine Überschneidung zwischen Patienten der ersten beiden Subgruppen und den vortherapierten Patienten der dritten Subgruppe möglich.
	Geschlecht weiblich	ca. 75 % ^b	
Geschlecht männlich	ca. 25 % ^b		
<p>a: Angaben des pU b: Es liegen keine Angaben im Dossier vor. Die Geschlechtsverteilung basiert auf Angaben des MS-Registers zu Patienten mit RRMS [30]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; MS: Multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 34: 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 IFN-β	21 002,22	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Glatirameracetat		17 425,55	
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β	21 002,22	
IFN-β 1a		20 202,60–22 170,19	
IFN-β 1b		16 102,48–18 613,66	
Fingolimod	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	21 002,22	
IFN-β 1a		20 202,60–22 170,19	
IFN-β 1b		16 102,48–18 613,66	
Glatirameracetat		17 425,55	

a: Angaben des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-β: Interferon-beta; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

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 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.

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 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.“

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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-21 [online]. 26.09.2014 [Zugriff: 14.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 245). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
5. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387-401.
6. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545-556.
7. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087-1097.
8. 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.
9. Biogen. Efficacy and safety study of oral BG00012 with active reference in relapsing-remitting multiple sclerosis (CONFIRM): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.01.2015 [Zugriff: 01.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451>.
10. Biogen. A randomized, multicenter, placebo-controlled and active reference (Glatiramer Acetate) comparison study to evaluate the efficacy and safety of BG00012 in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003697-10/CZ>.

11. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 03.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Teriflunomid [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
15. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 28.10.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf.
16. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis [online]. 26.03.2015 [Zugriff: 07.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.
17. China Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N. Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1072-1081.
18. Meng X, Chin PS, Hashmonay R, Zahur Islam M, Cutter G. Effect of switching from intramuscular interferon beta-1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS. *Contemp Clin Trials* 2015; 41: 69-74.
19. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889-897.
20. Novartis. Study FTY720D2302 (Transforms); additional analysis: patient numbers per new-defined subpopulation [unveröffentlicht]. 2014.
21. 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.

22. 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.
23. Meyer-Mooock 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.
24. 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.
25. Bundesversicherungsamt. Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2015: Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens; Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015; Anhang 3 Berechnungsergebnisse Krankheitsauswahl [online]. 30.09.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/Festlegung_Klassifikationsmodell_2015.zip.
26. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2012 [online]. 16.12.2013 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301127015.xlsx?__blob=publicationFile.
27. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. 2014 [online]. 11.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschuere_2014_registeruebersicht.pdf.
28. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie: neue Ergebnisse des Deutschen MS-Registers auf derECTRIMS vorgestellt. *Aktiv* 224: 8-9.
29. 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* 2011; 18(8): 1036-1045.
30. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J et al. Update on the German MS Register: immunotherapy and drug discontinuation [online]. 2009 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2009_update_on_the_german_ms_register.pdf.
31. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(7): 113-119.

32. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten: 2013 [online]. 10.02.2015 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301137015.xlsx?blob=publicationFile>.
33. Bayer. Betaferon 250 Mikrogramm/ml: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Biogen Idec. Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Biogen Idec. Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Merck. Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Novartis Pharma. Extavia: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Teva. Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Gold R. Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Entwicklungsstufe S2e [online]. 08.2014 [Zugriff: 28.04.2015]. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_31_2012_diagnose_und_therapie_der_multiplen_sklerose.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Der pU legte in seinem Dossier keine ausführlichen Daten zu den häufigsten SUE und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen vor. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Darstellung der Daten zu SUE und Abbrüchen wegen UE.

Tabelle 35: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung B)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 54	IFN- β 1a N = 56
TRANSFORMS		
Gesamtrate UE	50 (92,6)	49 (87,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (55,6)	32 (57,1)
Nasopharyngitis	11 (20,4)	16 (28,6)
Infektion der oberen Atemwege	5 (9,3)	5 (8,9)
Harnwegsinfektion	4 (7,4)	2 (3,6)
Bronchitis	3 (5,6)	2 (3,6)
Rhinitis	3 (5,6)	2 (3,6)
Grippe	0 (0,0)	4 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (42,6)	22 (39,3)
Kopfschmerzen	13 (24,1)	10 (17,9)
Migräne	4 (7,4)	1 (1,8)
Schwindelgefühl	3 (5,6)	7 (12,5)
Hypoästhesie	3 (5,6)	2 (3,6)
Parästhesie	3 (5,6)	4 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (35,2)	16 (28,6)
Übelkeit	6 (11,1)	5 (8,9)
Diarrhoe	5 (9,3)	4 (7,1)
Obstipation	4 (7,4)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (5,6)	3 (5,4)
abdominale Beschwerden	2 (3,7)	4 (7,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (1,9)	3 (5,4)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (29,6)	17 (30,4)
Rückenschmerzen	5 (9,3)	2 (3,6)
Schmerz in einer Extremität	4 (7,4)	3 (5,4)
Arthralgie	3 (5,6)	2 (3,6)
Myalgie	2 (3,7)	6 (10,7)
Muskelspasmen	0 (0,0)	3 (5,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 54	IFN- β 1a N = 56
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (27,8)	32 (57,1)
Ermüdung	5 (9,3)	6 (10,7)
Fieber	3 (5,6)	7 (12,5)
Kältegefühl	1 (1,9)	3 (5,4)
grippeähnliche Erkrankung	0 (0,0)	16 (28,6)
Augenerkrankungen	12 (22,2)	9 (16,1)
Sehen verschwommen	4 (7,4)	2 (3,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (18,5)	4 (7,1)
melanozytischer Naevus	5 (9,3)	2 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (18,5)	6 (10,7)
Untersuchungen	9 (16,7)	6 (10,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (5,6)	1 (1,8)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (16,7)	10 (17,9)
Angst	4 (7,4)	1 (1,8)
Schlaflosigkeit	3 (5,6)	2 (3,6)
Depression	2 (3,7)	5 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (16,7)	7 (12,5)
Husten	4 (7,4)	1 (1,8)
Dyspnoe	3 (5,6)	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,6)	2 (3,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (11,1)	8 (14,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (9,3)	3 (5,4)
Gefäßerkrankungen	5 (9,3)	1 (1,8)
Hypertonie	4 (7,4)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	3 (5,6)	1 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (5,6)	2 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,6)	1 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,6)	3 (5,4)

IFN- β : Interferon-beta; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs. versus

Tabelle 36: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 56	IFN- β 1a N = 65
TRANSFORMS		
Gesamtrate UE	50 (89,3)	58 (89,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (58,9)	35 (53,8)
Nasopharyngitis	19 (33,9)	15 (23,1)
Rhinitis	5 (8,9)	1 (1,5)
Gastroenteritis	4 (7,1)	2 (3,1)
Grippe	4 (7,1)	7 (10,8)
Infektion der oberen Atemwege	4 (7,1)	5 (7,7)
Harnwegsinfektion	4 (7,1)	2 (3,1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (41,1)	20 (30,8)
Rückenschmerzen	5 (8,9)	3 (4,6)
Muskelspasmen	5 (8,9)	5 (7,7)
Myalgie	4 (7,1)	9 (13,8)
Nackenschmerzen	3 (5,4)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	3 (5,4)	4 (6,2)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	4 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (41,1)	21 (32,3)
Kopfschmerzen	15 (26,8)	11 (16,9)
Schwindelgefühl	3 (5,4)	3 (4,6)
Hypoästhesie	3 (5,4)	4 (6,2)
Migräne	1 (1,8)	4 (6,2)
Parästhesie	1 (1,8)	4 (6,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (39,3)	14 (21,5)
Übelkeit	6 (10,7)	3 (4,6)
Diarrhoe	5 (8,9)	2 (3,1)
Zahnschmerzen	4 (7,1)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (5,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (30,4)	40 (61,5)
Ermüdung	6 (10,7)	8 (12,3)
Fieber	3 (5,4)	11 (16,9)
grippeähnliche Erkrankung	1 (1,8)	24 (36,9)
Untersuchungen	12 (21,4)	5 (7,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (5,4)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN- β 1a (Fragestellung C) (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Fingolimod N = 56	IFN- β 1a N = 65
Psychiatrische Erkrankungen	12 (21,4)	12 (18,5)
Schlaflosigkeit	4 (7,1)	4 (6,2)
Angst	3 (5,4)	2 (3,1)
Depression	3 (5,4)	4 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (21,4)	9 (13,8)
Husten	5 (8,9)	1 (1,5)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,4)	3 (4,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (17,9)	13 (20,0)
Augenerkrankungen	8 (14,3)	9 (13,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (12,5)	2 (3,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (7,1)	2 (3,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (5,4)	4 (6,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5,4)	2 (3,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (3,6)	5 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,8)	5 (7,7)
Herzkrankungen	1 (1,8)	5 (7,7)

IFN- β : Interferon-beta; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs. versus

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

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

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?