

IQWiG-Berichte – Nr. 387

**Fingolimod**  
**(Addendum zum Auftrag A15-48)**

**Addendum**

Auftrag: A16-19  
Version: 1.1  
Stand: 11.05.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Fingolimod (Addendum zum Auftrag A15-48)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

12.04.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-19

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Thomas Kaiser
- Lars Beckmann

**Schlagwörter:** Fingolimod, Multiple Sklerose – Schubförmige Remittierende, Nutzenbewertung

**Keywords:** Fingolimod, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Nachgereichte Auswertungen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Relevanz der nachgereichten Daten.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Zusammenfassung .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>6</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schübe.....</b>	<b>7</b>

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN- $\beta$ 1a i.m. vorbehandelte Patienten).....	7
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN- $\beta$ 1a s.c. vorbehandelte Patienten).....	8
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN- $\beta$ 1b vorbehandelte Patienten).....	9
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten).....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
i.m.	intramuskulär
IFN- $\beta$	Interferon-beta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.04.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-48 (Fingolimod [neues Anwendungsgebiet] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Die Dossierbewertung A15-48 wurde aufgrund einer Änderung des Anwendungsgebiets zu Fingolimod durchgeführt [1]. Diese Änderung bezog sich auf Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Durch die Änderung wurde insbesondere klargestellt, dass Fingolimod in dieser Patientengruppe nur bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie zugelassen ist [2]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier konsistent zu seinem Vorgehen in mehreren vorhergehenden Nutzenbewertungen einen vollständigen und angemessenen Zyklus anhand der Behandlungsdauer (mindestens 1 Jahr) definiert [3] und entsprechende Daten zur TRANSFORMS-Studie eingereicht. Diese Auswertungen entsprachen denen aus einer vorhergehenden Bewertung und ergaben keinen Zusatznutzen für Fingolimod [1,4].

Mit der schriftlichen Stellungnahme [5,6] sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung [7] hat der pU weitere Auswertungen zur TRANSFORMS-Studie eingereicht. Um über den Zusatznutzen von Fingolimod beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der nachgereichten Daten beauftragt, insbesondere im Hinblick darauf, ob die vom pU eingereichten Auswertungen zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden können.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Nachgereichte Auswertungen

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU neue Auswertungen zur bekannten TRANSFORMS-Studie zum Vergleich von Fingolimod mit Interferon-beta 1a (IFN- $\beta$  1a) i.m. nachgereicht [6]. In diese Auswertungen wurden alle Patienten mit hochaktiver Erkrankung eingeschlossen, die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt waren. Diese Daten unterscheiden sich von den im Dossier vorgelegten Daten in 2 Punkten:

- 1) Während der pU im Dossier nur Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer von mindestens 1 Jahr eingeschlossen hat (Operationalisierung eines vollständigen und angemessenen Zyklus durch den pU), wurden in den nachgereichten Daten Patienten jeglicher Vorbehandlungsdauer (ab 1 Tag) eingeschlossen.
- 2) Die Auswertungen im Dossier bezogen sich ausschließlich auf Patienten, die mit Glatirameracetat vorbehandelt waren. Nur für diese Patienten entsprach aus Sicht des pU die in der TRANSFORMS-Studie verwendete Therapie in der Vergleichsgruppe (IFN- $\beta$  1a i.m.) der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demgegenüber hat der pU mit der Stellungnahme Auswertungen für Patienten mit jeglicher Art der Vorbehandlung eingereicht, zum einen eine gemeinsame Analyse, zum anderen 4 separate Analysen je nach Vorbehandlung (IFN- $\beta$  1a i.m., IFN- $\beta$  1a s.c., IFN- $\beta$  1b s.c., Glatirameracetat).

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Auswertungen zur TRANSFORMS-Studie nachgereicht [7]. Diese unterscheiden sich gegenüber den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten wie folgt:

- 1) Patienten mit einer Vorbehandlungsdauer unter 3 Monaten wurden ausgeschlossen.
- 2) Es wurde lediglich eine gemeinsame Analyse unter Einschluss jeglicher Art der Vorbehandlung vorgelegt. Separate Analysen je nach Vorbehandlung (IFN- $\beta$  1a s.c., IFN- $\beta$  i.m., IFN- $\beta$  1b s.c., Glatirameracetat) fehlen.

### 2.2 Relevanz der nachgereichten Daten

Weder die vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme noch die nach der Anhörung nachgereichten Daten sind für die Nutzenbewertung von Fingolimod relevant.

- In den **mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten** wird das Kriterium „vollständig und angemessen“ überhaupt nicht berücksichtigt, da pauschal alle vorbehandelten Patienten eingeschlossen wurden. In die TRANSFORMS-Studie wurden therapienaive Patienten sowie vorbehandelte Patienten jeglicher Vorbehandlungsdauer eingeschlossen. Für letztere Gruppe war es keine Voraussetzung, dass der Vorbehandlungszyklus vollständig sein musste. Dem entsprechend wurden in die TRANSFORMS-Studie Patienten jeglicher Vorbehandlungsdauer eingeschlossen, also auch solche, die nur 1 Tag mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt



worden waren. Aus den nachgereichten Auswertungen des pU lässt sich ableiten, dass bei ca. 50 % der mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten die Vorbehandlungsdauer weniger als 1 Jahr betrug: Während im Dossier 42 Patienten in die Auswertung eingingen (Vorbehandlungsdauer mindestens 1 Jahr), gingen in die nachgereichten Auswertungen 85 Patienten ein (jegliche Vorbehandlungsdauer). Die vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten sind daher potenziell durch unvollständig vorbehandelte Patienten dominiert.

- In den **nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten** fehlt, im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten und mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten, eine Auswertung der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Art der Vorbehandlung (nähere Ausführungen hierzu siehe unten: Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Überdies adressiert der pU in dieser Auswertung zwar das Kriterium „vollständig und angemessen“, allerdings durch die pauschale Anwendung des Kriteriums „Vorbehandlungsdauer > 3 Monate“ nur unzureichend. In seinem Dossier hatte der pU ausschließlich solche Patienten als ausreichend vorbehandelt angesehen, bei denen die Vorbehandlungsdauer mindestens 1 Jahr betrug. Laut pU ist diese Operationalisierung „sinnvoll und wie dargelegt wissenschaftlich wie klinisch gerechtfertigt“ [3]. In der Dossierbewertung A15-48 wurde diesem Vorgehen im Grundsatz gefolgt. Es wurde zusätzlich darauf hingewiesen, dass in einzelnen Fällen auch eine Therapiedauer unterhalb eines Jahres als vollständig und angemessen angesehen werden kann, dass die Nichtberücksichtigung durch den pU jedoch aufgrund des Ausnahmecharakters das Bewertungsergebnis nicht beeinträchtigt [1]. Der pU beschreibt in seinem Dossier und in seiner Stellungnahme, dass in solchen Fällen die Vollständigkeit der Vorbehandlung individuell zu beurteilen ist [3,5], berücksichtigt dies jedoch in seinen Auswertungen durch die pauschale Anwendung des 3-Monats-Kriteriums nicht. Aus den Auswertungen des pU lässt sich ableiten, dass das Zulassungskriterium „hochaktive Erkrankung“ zumeist aufgrund bis zu einem Jahr zurückliegender klinischer Kriterien (Schübe) und nur in den wenigsten Fällen aufgrund bildgebender Verfahren gestellt wurde. Daraus lässt sich annehmen, dass sich die Diagnose „hochaktiv“ bei den unter 1 Jahr vorbehandelten Patienten zu großen Teilen auf einen Zeitpunkt *vor Beginn der Vortherapie* bezieht, also Anlass für die Vortherapie war, aber nicht deren Ergebnis. Dadurch ist bei den unter 1 Jahr vorbehandelten Patienten der TRANSFORMS-Studie nicht regelhaft gewährleistet, dass diese der Fragestellung (und der Zulassung) von Fingolimod entsprechen, und dies umso mehr, je kürzer sie vorbehandelt waren. Es wären daher mindestens zusätzliche Sensitivitätsanalysen für eine Vorbehandlungsdauer von 6 und 9 Monaten notwendig gewesen, und dies (auch für das Kriterium 3 Monate) insbesondere nicht als gemeinsame Analyse über alle Arten der Vortherapie, sondern separat für jede Art der Vortherapie.

### **Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

In seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU in seiner Analyse zu vollständig und angemessen vorbehandelten Patienten lediglich solche Patienten berücksichtigt, die mit Glatirameracetat vorbehandelt waren. Nur für solche Patienten hatte der pU angenommen, dass der in der TRANSFORMS-Studie verwendete Wirkstoff IFN- $\beta$  1a eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Dem gegenüber hat der pU in seinen nachgereichten Auswertungen jegliche Art der Vorbehandlung betrachtet. Er verbindet dies in der schriftlichen Stellungnahme mit einer Argumentation dahin gehend, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert werden sollte. Konkret beschreibt der pU, dass jegliche krankheitsmodifizierende Therapie (Therapieeskalation, Wechsel innerhalb der Basistherapie, Wechsel innerhalb der Klasse der Beta-Interferone, Fortführung der bisherigen Therapie) eine relevante Therapieoption darstellt, über die patientenindividuell entschieden werden sollte. Die Argumentation des pU ist jedoch in sich widersprüchlich: Gerade wenn er auf der einen Seite für eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapien, Nebenwirkungen etc. plädiert, ist die „Zwangs“-Festlegung der Therapie auf IFN- $\beta$  1a i.m. ohne Berücksichtigung individueller Kriterien (wie in der TRANSFORMS-Studie vorgenommen) nicht sachgerecht. Der Argumentation des pU folgend wäre die TRANSFORMS-Studie im Grundsatz für die Nutzenbewertung irrelevant.

Eine Ausnahme könnte sich für mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten ergeben. Denn für diese wäre im Falle einer hochaktiven Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit Glatirameracetat der Wechsel auf eine Interferon-Therapie eine sinnvolle und häufig angewandte Therapieoption. Analysen zu diesen Patienten liegen zwar in den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen vor, fehlen jedoch in den vom pU nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen. Der pU begründet dies nicht.

Dies ist nicht nur inhaltlich, sondern auch methodisch inadäquat. Denn in den mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen zeigt sich, dass die Art der Vorbehandlung ein starker Effektmodifikator ist [6]. Zur Illustration sind in Anhang A Kaplan-Meier-Kurven für den Multiple-Sklerose-bezogenen Endpunkt „Schübe“ dargestellt. Nur für Patienten, die mit IFN- $\beta$  1a vorbehandelt waren (und bei denen in der TRANSFORMS-Studie diese Therapie fortgeführt wurde), zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Fingolimod (Abbildung 1 und Abbildung 2). Diese Patienten machen 64 % der Gesamtpopulation aus. Das Ergebnis der gemeinsamen Analyse über alle Vorbehandlungsarten wird demnach genau von den Patienten dominiert, die sowohl für die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA als auch für die vom pU vorgeschlagene Vergleichstherapie sicher irrelevant ist. Bei Patienten mit einem Wechsel innerhalb derselben Substanzklasse (also von IFN- $\beta$  1b auf IFN- $\beta$  1a, Abbildung 3) zeigt sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

Bei mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten zeigt sich hingegen eine Effektumkehr zuungunsten von Fingolimod, das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (Abbildung 4). In dieser Gruppe ergeben sich zudem in anderen relevanten Endpunkten Ergebnisse zuungunsten von Fingolimod. So gibt es einen statistisch signifikanten Nachteil im Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Differenz der Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn: -10,5 mit 95 %-KI [-16,4; -4,50]). Dieser Unterschied ist auch relevant (eigene Berechnung Hedges' g: -0,75 mit 95 %-KI [-1,20;-0,31]). Zudem zeigt sich in der Erhebung unerwünschter Ereignisse in der Organklasse „neurologische Erkrankungen“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Fingolimod (Patienten mit Ereignis: 19 [52,8 %] vs. 14 [28,6 %];  $p = 0,026$ ). Insgesamt lässt sich daher nicht ausschließen, dass sich bei angemessener Berücksichtigung des Kriteriums „hochaktive Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung“ aus den Ergebnissen der TRANSFORMS-Studie ein geringerer Nutzen von Fingolimod gegenüber IFN- $\beta$  1a i.m. bei mit Glatirameracetat vorbehandelten Patienten ergibt.

### 2.3 Zusammenfassung

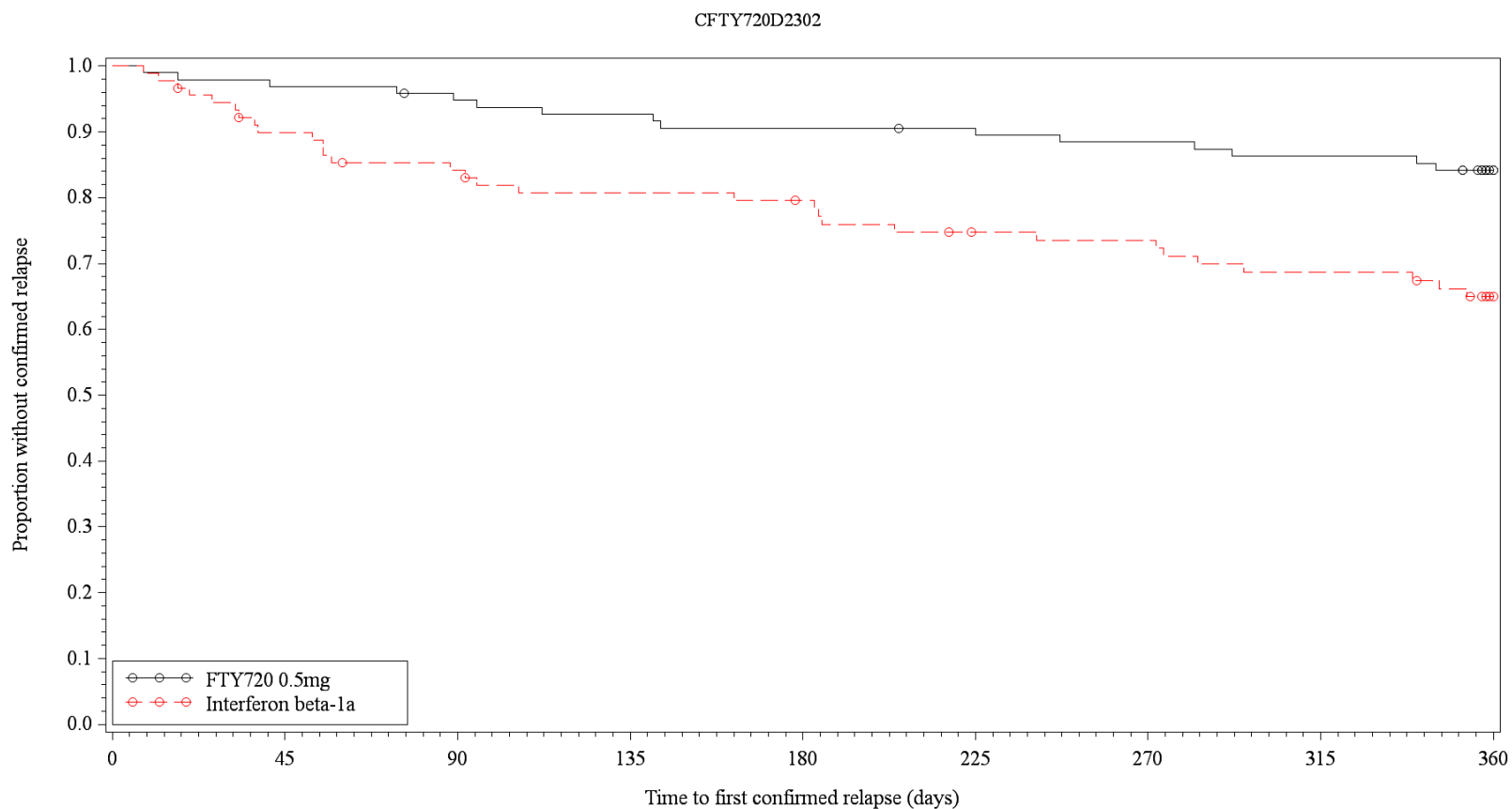
Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet. Dies gilt sowohl für die mit der schriftlichen Stellungnahme als auch nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Daten, und sowohl für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie als auch für die vom pU in der Stellungnahme vorgeschlagene neue Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ändert sich die Einschätzung der Dossierbewertung A15-48 durch die vom pU nachgereichten Daten daher nicht: Der Zusatznutzen von Fingolimod ist für Patienten mit schubförmig-remittierender Multiple Sklerose nicht belegt.

### 3 Literatur

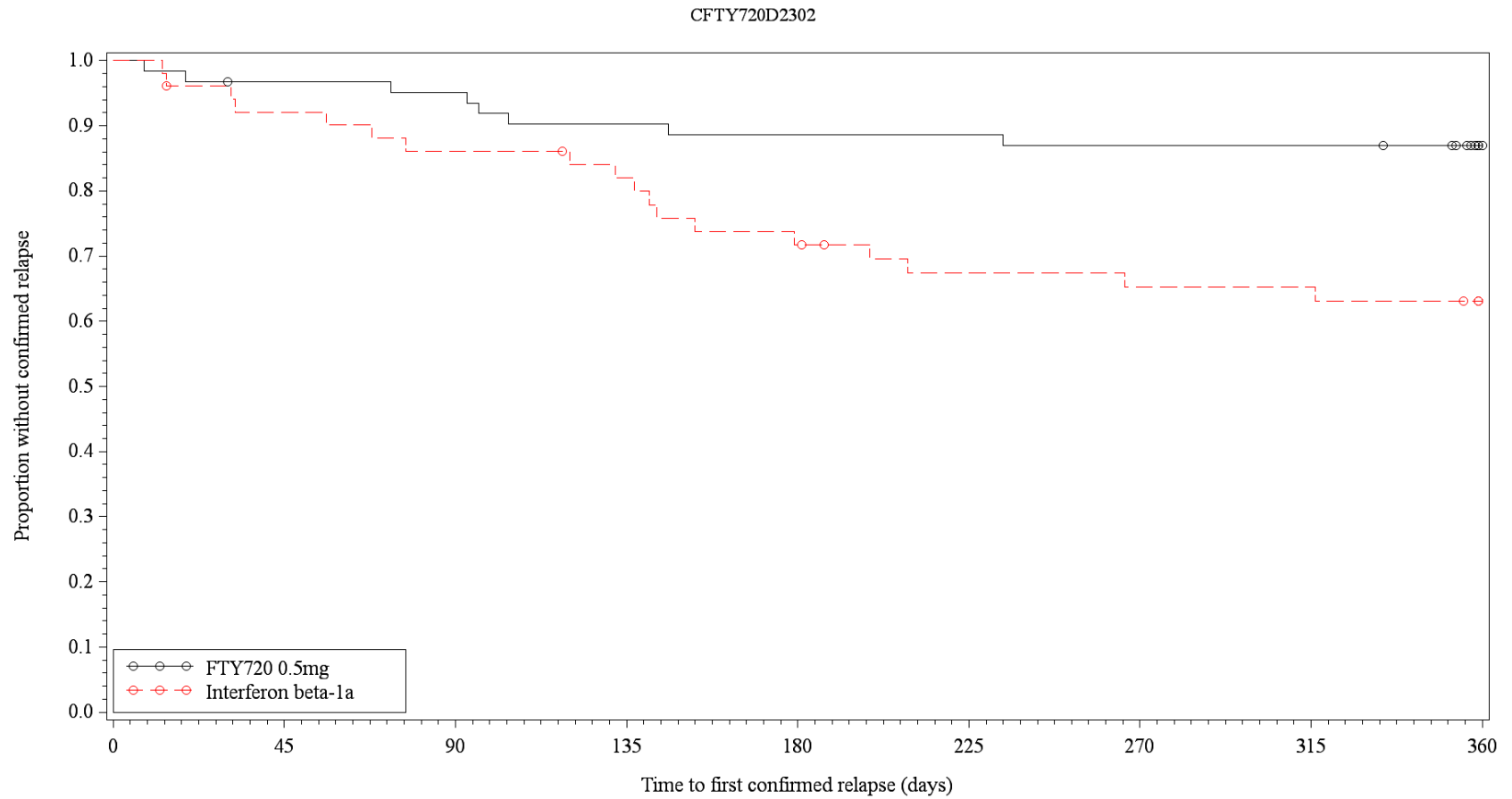
1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-48 [online]. 26.02.2016 [Zugriff: 01.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 368). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-48\\_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-48_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Novartis Pharma. Gilenya: Fachinformation [online]. 1.2016 [Zugriff: 26.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Novartis Pharma GmbH. Fingolimod (Gilenya): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit hochaktiver Erkrankung, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben [online]. 20.11.2015 [Zugriff: 26.04.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1234/2015-11-20\\_Modul4A\\_Fingolimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1234/2015-11-20_Modul4A_Fingolimod.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII [online]. 18.12.2014 [Zugriff: 26.04.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2129/2014-12-18\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_nAWG\\_2014-07-01-D-116\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2129/2014-12-18_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_2014-07-01-D-116_BAnz.pdf).
5. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 368: fingolimod (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-48. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/202/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Novartis Pharma GmbH. Fingolimod (Gilenya): Ergänzende Daten zur TRANSFORMS-Studie; Auswertungen zu vorbehandelten Patienten mit jeglicher Vorbehandlungsdauer [unveröffentlicht]. 2016.
7. Novartis Pharma GmbH. Fingolimod (Gilenya): Ergänzende Daten zur TRANSFORMS-Studie; Auswertungen zu vorbehandelten Patienten mit Vorbehandlungsdauer 3 Monate oder länger [unveröffentlicht]. 2016.

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schübe**



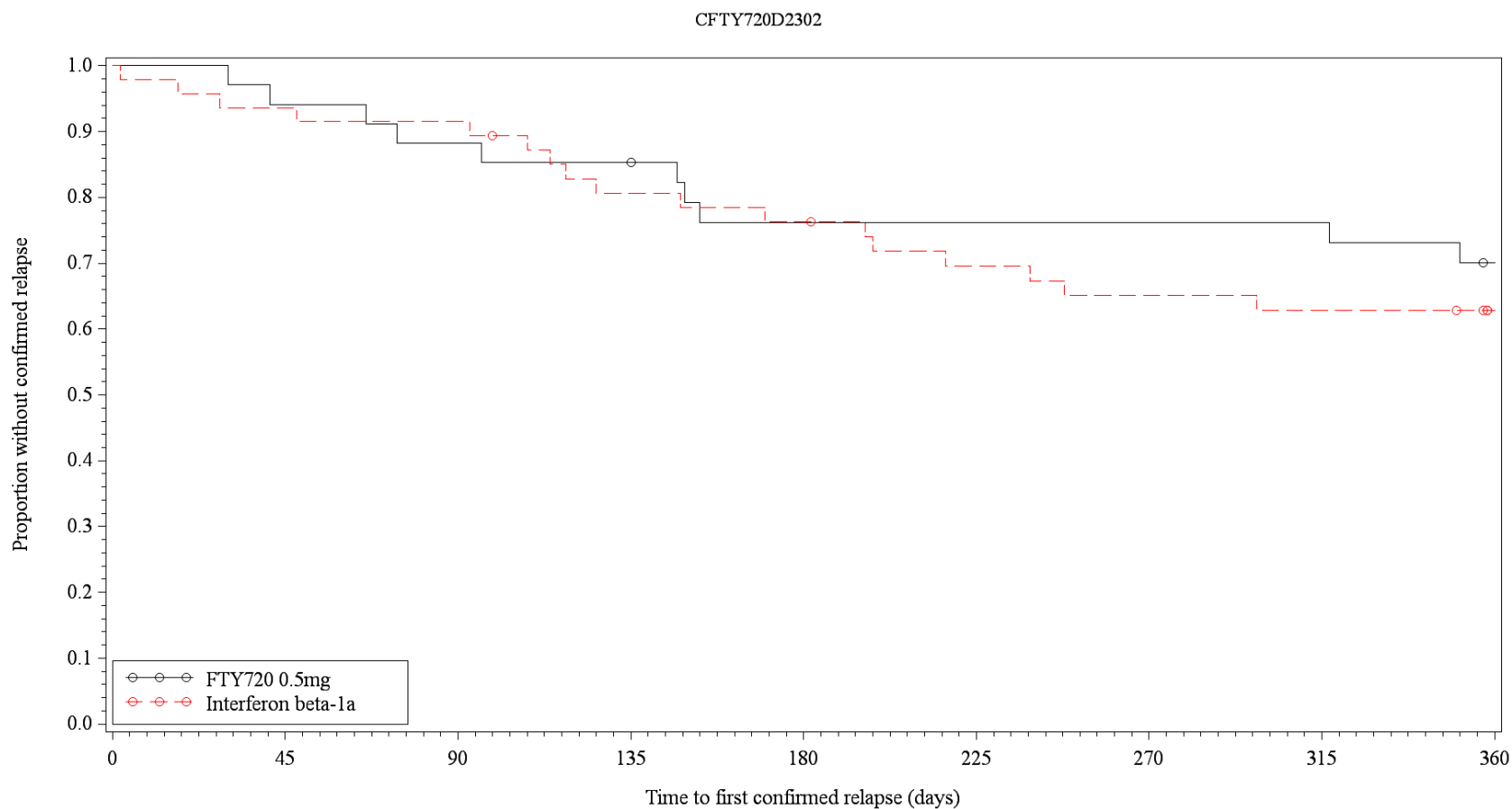
Pts at Risk:										
Time (days)	0	45	90	135	180	225	270	315	360	
FTY720 0.5 mg	96	93	90	88	86	85	83	81	68	
IFN beta-1a im	90	79	73	69	67	61	60	56	48	

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN-β 1a i.m. vorbehandelte Patienten)



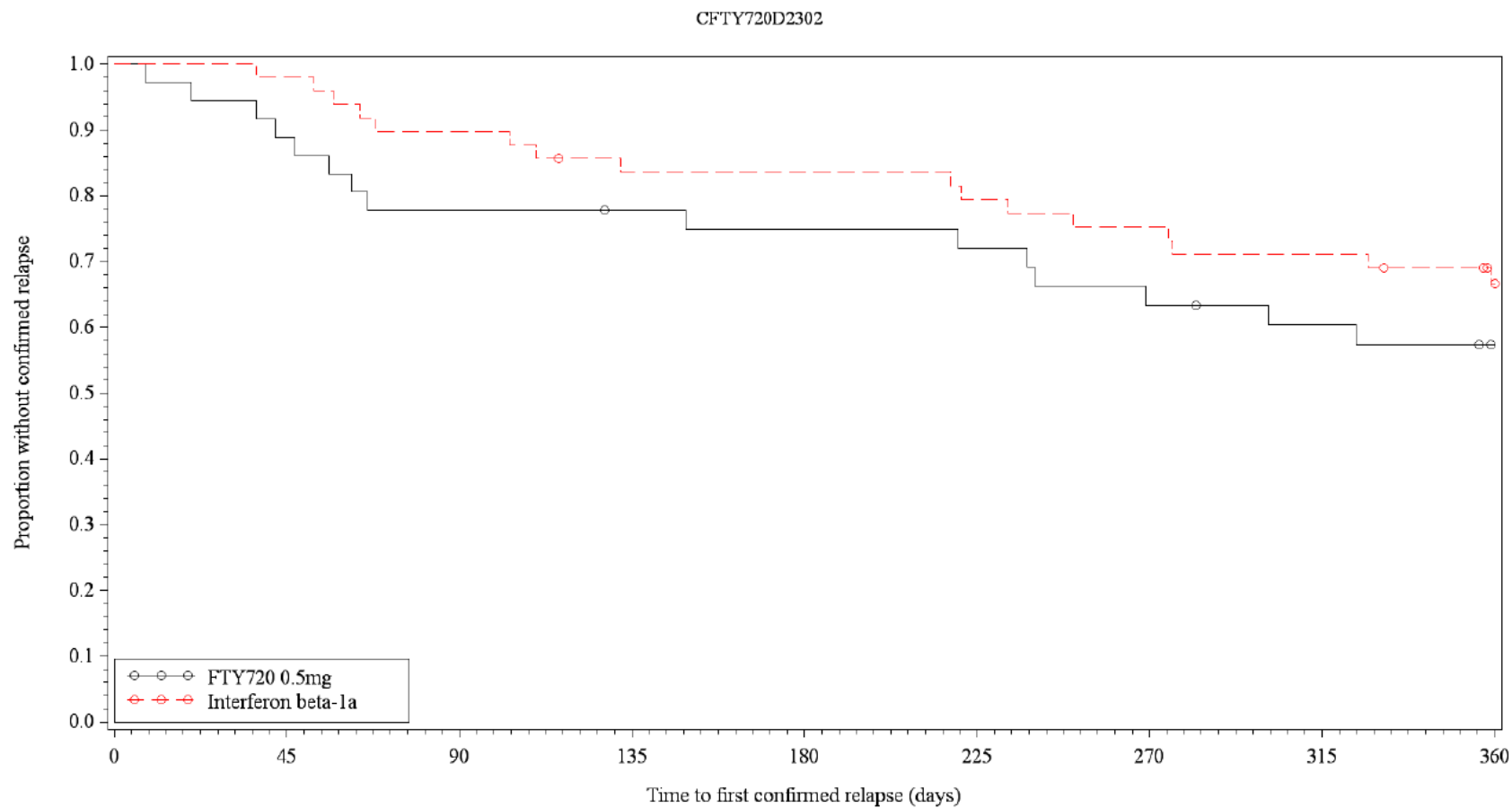
Pts at Risk:		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		62	59	58	55	54	54	53	53	44
FTY720 0.5 mg		51	46	43	40	35	31	30	30	26
IFN beta-1a im										

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN-β 1a s.c. vorbehandelte Patienten)



Pts at Risk:		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		34	32	30	29	25	25	25	25	22
FTY720 0.5 mg		47	44	43	37	35	31	29	28	24
IFN beta-1a im										

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit IFN-β 1b vorbehandelte Patienten)



Pts at Risk:		0	45	90	135	180	225	270	315	360
Time (days)		36	32	28	27	26	25	22	20	17
FTY720 0.5 mg		49	48	44	40	40	38	36	34	29
IFN beta-1a im										

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Schub (mit Glatirameracetat vorbehandelte Patienten)