

## **Fingolimod**

Beschluss vom: 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016  
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2015 / 19. Mai 2016  
BAnz AT 28.10.2015 B2 / BAnz AT 05.07.2016 B5

gültig bis: unbefristet

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:**

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

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Oder

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben,

- a) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Glatirameracetat oder Interferon-beta (IFN-β) 1a oder 1b, Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie, ggf. Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>1</sup> laut Zulassung vom 28.10.2015

- b) für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Glatirameracetat oder Beta-Interferone 1a oder 1b

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Interferon-β 1a:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

**Studienergebnisse**

zu Patientenpopulation a)

(Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Vortherapie von mind. 12 Monaten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt)<sup>2</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg, oral		IFN-β 1a, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a RR [95 %-KI];
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Todesfälle	17	0 <sup>a</sup>	25	0	k.A. <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b><i>Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</i></b>					
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	N	Mediane Zeit [95 %-KI]	HR [95 %-KI]

<sup>2</sup> TRANSFORMS-Studie (CFTY750D2302); Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A15-48).

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg, oral		IFN-β 1a, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];
	17	n. e.	25	n. e.	1,82 [0,67; 4,92] p-Wert: 0,237
Patienten mit bestätigtem Schub	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>
	17	8 (47,1) <sup>b</sup>	25	8 (32,0) <sup>b</sup>	1,47 [0,69; 3,15] p-Wert: 0,359 <sup>c</sup>
Jährliche Schubrate	<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>	<b>Rate Ratio [95 %-KI]</b>
	17	0,67 [0,36;1,25]	25	0,51 [0,28;0,91]	1,32 [0,56; 3,10] p-Wert: 0,530
Anzahl Schübe nach Schweregrad		<b>Anzahl Schübe (%)</b>		<b>Anzahl Schübe (%)</b>	
		leicht: 6 (54,5)		leicht: 6 (46,2)	
		mittelschwer: 4 (36,4)		mittelschwer: 6 (46,2)	
		schwer: 1 (9,1)		schwer: 1 (7,7)	
<b>Behinderungsprogression</b>					
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI];</b>
	17	n. e.	25	n. e.	k. A. <sup>d</sup> p-Wert: >0,999
Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI];</b>
	17	1 (5,9) <sup>b</sup>	25	1 (4,0) <sup>b</sup>	1,47 [0,10; 21,94] p-Wert: 0,807 <sup>c</sup>
<b>Schweregrad der Behinderung MSFC</b>					
MSFC-z Score			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>		
MSFC-Subskala: T25-FW			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		
MSFC-Subskala: 9_HPT			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		
MSFC-Subskala: PASAT			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>		
<b>Fatigue</b> (mFIS <sup>d</sup> )			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>		
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b> (PRIMUS Activities <sup>d</sup> )			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>		
<b>Gesundheitszustand</b> (EQ-5D-VAS)			Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>e</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					

Endpunktkategorie Endpunkt	Fingolimod 0,5 mg, oral		IFN-β 1a, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];
PRIMUS-QoL <sup>d</sup>	Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
Ergebnisse UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β	Fingolimod, 0,5 mg oral		IFN-β, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	RR [95 %-KI] <sup>k</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
UE	17	15 (88,2)	25	23 (92,0)	k. A.
SUE	17	1 (5,9)	25	1 (4,0)	1,47 [0,10; 21,94]; 0,78
Abbruch wegen UE	17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	7,22 [0,37; 141,67]; 0,193
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	17	11 (64,7)	25	9 (36,0)	k. A.; 0,071
Nasopharyngitis	17	5 (29,4)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,334
Rhinitis	17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,454
Harnwegsinfektion	17	2 (11,8)	25	0 (0,0)	k. A.; 0,094
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	17	10 (58,8)	25	6 (24,0)	2,45 [1,10; 5,47]; 0,024
Kopfschmerz	17	4 (23,5)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,602
Schwindelgefühl	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Parästhesie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>(Labor-) Untersuchungen</b>	17	6 (35,3)	25	0 (0)	18,78 [1,13; 312,8]; 0,001
Alaninaminotransferase erhöht	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Leberenzym erhöht	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	17	6 (35,3)	25	8 (32,0)	k. A. 0,909
Rückenschmerzen	17	5 (29,4)	25	1 (4,0)	7,35 [0,94; 57,50] <sup>m</sup> ; 0,023
Myalgie	17	1 (5,9)	25	4 (16,0)	k. A.; 0,334
Arthralgie	17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,155
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	17	5 (29,4)	25	5 (20,0)	k. A.
Depression	17	3 (17,6)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,617
Schlafstörung	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	17	4 (23,5)	25	4 (16)	k. A.; 0,602
Alopezie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
Augenerkrankungen	17	3 (17,6)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,454
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	17	3 (17,6)	25	7 (28,0)	k. A.; 0,566
Übelkeit	17	1 (5,9)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,567
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A. 0,180
Gutartige Neubildungen der Haut	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,422
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	17	3 (17,6)	25	1 (4,0)	k. A.; 0,180
Pollakisurie	17	2 (11,8)	25	0 (0)	k. A.; 0,094
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	17	2 (11,8)	25	19 (76,0)	0,15 [0,04; 0,58]

Ergebnisse UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm)– RCT, direkter Vergleich: Fingolimod vs. IFN-β	Fingolimod, 0,5 mg oral		IFN-β, 30 µg i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] <sup>k</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
					< 0,001
grippeähnliche Erkrankungen	17	1 (5,9)	25	9 (36,0)	0,16 [0,02; 1,17] <sup>m</sup> ; 0,026
Ermüdung	17	0 (0)	25	3 (12,0)	k. A.; 0,155
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17	2 (11,8)	25	2 (8,0)	k. A.; 0,708
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	17	2 (11,8)	25	1 (4,0)	k. A.; 0,422
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17	2 (11,8)	25	3 (12,0)	k. A.; > 0,999

- <sup>a</sup>: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.
- <sup>b</sup>: Die Werte für die relevante Patientenpopulation wurden aus den Darstellungen der Kaplan-Meier-Kurven entnommen.
- <sup>c</sup>: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach: 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).
- <sup>d</sup>: laut Angaben des pU ist dieser Wert nicht schätzbar, da eine „Anpassung des Modells nicht möglich“ ist.
- <sup>e</sup>: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- <sup>f</sup>: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht für die Bewertung berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3, Dossierbewertung des IQWiG (A14-21), Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) ).
- <sup>g</sup>: Aufgrund des Unterschieds der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen in der Gesamtskala des MSFC, werden die Daten der Subskalen nicht für die Bewertung berücksichtigt.
- <sup>h</sup>: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Vereinigte Staaten).
- <sup>i</sup>: Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen unklar ist, werden die Daten nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3, Dossierbewertung des IQWiG (A14-21), Fingolimod (neues Anwendungsgebiet)).
- <sup>k</sup>: RR und KI werden nur dargestellt, sofern der Effekt gemäß unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach: 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) statistisch signifikant ist.
- <sup>l</sup>: RR und KI wurden durch den pU unter Verwendung eines Korrekturterms von 0,5 bestimmt, der zu jeder Zelhäufigkeit addiert wurde.
- <sup>m</sup>: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
- verwendete Abkürzungen:  
EDSS: Expanded Disability Status Scale; HR: Hazard Ratio; i. m.: intramuskulär; IFN-β: Interferon-beta; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler; vs.: versus

(Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie, Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Fortführung der Vortherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie in Frage kommt)<sup>3</sup>

Endpunkt	Fingolimod	IFN-β 1a i. m.	Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
----------	------------	----------------	-------------------------------

<sup>3</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung vom 29.06.2015 (A15-12)

Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a i. m.			Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
<b>Mortalität</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>		<b>RR [95 %-KI]</b>
Todesfälle	54	0 (0)		56	0 (0)		k.A. <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>							
<i>Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</i>							
Jährliche Schubrate <sup>b</sup>	<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>		<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>		<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	0,24 [0,13; 0,45]		56	0,60 [0,39; 0,93]		0,40 [0,19; 0,85]; 0,017
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	n. e. / 11 (20,4) <sup>c</sup>		56	n. e. / 19 (33,9) <sup>c</sup>		0,53 [0,25; 1,11]; 0,093
Anteil schubfreier Patienten	<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	43 (79,6)		56	37 (66,1)		
Anzahl Schübe nach Schweregrad		<b>Anzahl Schübe (%)</b>			<b>Anzahl Schübe (%)</b>		<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
		leicht: 5 (38,5)			leicht: 4 (12,5)		
		mittelschwer: 4 (30,8)			mittelschwer: 18 (56,3)		
		schwer: 4 (30,8)			schwer: 10 (31,3)		
<i>Behinderungsprogression (EDSS basiert)</i>							
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>
	54	n. e. / 3 (5,6) <sup>c</sup>		56	n. e. / 4 (7,1) <sup>c</sup>		0,75 [0,17; 3,35]; 0,707
Schweregrad der Behinderung MSFC	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert</b>
MSFC-z Score <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	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 <sup>f</sup>	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 <sup>e</sup>	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] <sup>g</sup>
<b>Gesundheitszustand</b>							

Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a i. m.			Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
EQ-5D-VAS	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
<b>Fatigue (mFIS<sup>h</sup>)</b>	Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>						
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens PRIMUS<sup>h</sup></b>	Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
PRIMUS-QoL <sup>h</sup>	Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>						
<b>Nebenwirkungen</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>		<b>RR [95 %-KI]; p-Wert<sup>j</sup></b>
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
Infektion	54	30 (55,6)		56	32 (57,1)		0,97 [0,70; 1,35]; 0,905
grippe-ähnliche Erkrank.	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 <sup>k</sup>
<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 der IQWiG -Nutzenbewertung).</p> <p>c: Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e: Positive Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an. f: Negative Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.</p> <p>g: Berechnung des IQWiG h: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien [laut Studienprotokoll; laut pU in Modul 4: Österreich], Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK und USA)</p> <p>i: Es ist unklar, bei wie vielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es wurden möglicherweise mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>j: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al. Computat Stat Data Anal 1994).</p> <p>k: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>verwendete Abkürzungen:  EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol-5D; HR: Hazard Ratio; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IFN-β: Interferon-beta; k. A.: keine Angaben.; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Zu b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die in einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen

Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist:

Es liegen keine Daten vor.

Zu c) Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>

Endpunkt	Fingolimod		IFN-β 1a i. m.		Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.		
<b>Mortalität</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>		
Todesfälle	56	0 (0)	65	0 (0)	k.A. <sup>a</sup>		
<b>Morbidität</b>							
<i>Krankheitsschübe (EDSS-basiert)</i>							
Jährliche Schubrate <sup>b</sup>	<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Jährliche Schubrate [95 %-KI]</b>	<b>Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert</b>		
	56	0,27 [0,15; 0,47]	65	0,56 [0,38; 0,83]	0,48 [0,24; 0,94]; 0,031		
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>		
	56	n. e. / 11 (19,6) <sup>c</sup>	65	n. e. / 23 (35,4) <sup>c</sup>	0,54 [0,27; 1,09]; 0,087		
Anteil schubfreier Patienten	<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten ohne Ereignisse; n (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>		
	56	45 (80,3)	65	42 (64,6)			
Anzahl Schübe nach Schweregrad		<b>Anzahl Schübe (%)</b>		<b>Anzahl Schübe (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b>		
		leicht: 4 (26,7)		leicht: 10 (27,8)			
		mittelschwer: 10 (66,7)		mittelschwer: 19 (52,8)			
		schwer: 1 (6,7)		schwer: 7 (19,4)			
<i>Behinderungsprogression (EDSS basiert)</i>							
Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Zeit [95 %-KI]/ Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>	<b>HR [95 %-KI]; p-Wert</b>		
	56	n. e. / 4 (7,1) <sup>c</sup>	65	n. e. / 5 (7,7) <sup>c</sup>	0,95 [0,25; 3,53]; 0,935		
Schweregrad der Behinderung MSFC	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>Werte Studienbeginn MW (SE)</b>	<b>Änderung zu Studienende MW (SE)</b>	<b>Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert</b>

Endpunkt	Fingolimod			IFN-β 1a i. m.			Fingolimod vs. IFN-β 1a i. m.
MSFC-z Score <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	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 <sup>f</sup>	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 <sup>e</sup>	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
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D-VAS	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
<b>Fatigue mFIS<sup>h</sup></b>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens PRIMUS<sup>h</sup></b>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
PRIMUS-QoL <sup>h</sup>				Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>i</sup>			
<b>Nebenwirkungen</b>							
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen; n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>		<b>RR [95 %-KI]; p-Wert<sup>j</sup></b>
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 <sup>k</sup>
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 GI-Traktes	56	22 (39,3)		65	14 (21,5)		1,82 [1,03; 3,22]; 0,037

a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich.  
b: Vermutlich Ergebnisse eines generalisierten linearen Modells mit negativ binomialverteilter Zielvariable (siehe auch Abschnitt 2.7.3.4.3 der IQWiG-Nutzenbewertung); Interaktion nach Merkmal Geschlecht:  $p=0,139$ .  
c: Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 12, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve.  
d: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
e: Positive Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.  
f: Negative Werte / Änderungen zeigen eine Verbesserung an.  
h: Der Fragebogen wurde in ausgewählten Ländern erhoben (Australien [laut Studienprotokoll; laut pU in Modul 4: Österreich], Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK und USA).  
i: Es ist unklar, bei wie vielen Patienten der Fragebogen erhoben wurde. Es wurden möglicherweise mehr als 30 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt.  
j: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al. Computat Stat Data Anal 1994).  
k: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: Euroqol-5D; HR: Hazard Ratio; 9-HPT: 9-Hole Peg Test; IFN- $\beta$ : Interferon-beta; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; mFIS: modified Fatigue Impact Scale; MSFC-z: Multiple Sclerosis Functional Composite Standard Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PRIMUS: Patient Reported Indices in Multiple Sclerosis; QoL: Quality of life; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) und b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben:

ca. 14 000 - 16 000 Patienten

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

ca. 4.600 bis 12 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)

Über die in der Fachinformation von Fingolimod enthaltenen Informationen hinaus wird auf die in den folgenden Rote-Hand-Briefe adressierten Erkenntnisse zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen verwiesen:

- Rote-Hand-Briefe vom 27. Januar 2012, 30. April 2012 und 8. Januar 2013 mit Empfehlungen zur kardiovaskulären Überwachung
- Rote-Hand-Brief vom 18. November 2013 mit Informationen über das Auftreten von zwei Fällen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge

- Rote-Hand-Brief vom 4. Mai 2015 mit Informationen über das Auftreten einer PML bei einem Patienten, der zuvor kein Natalizumab (Tysabri®) oder andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatte
- Rote-Hand-Brief vom 20. Januar 2016 mit Informationen zu Risiken - insbesondere opportunistische Infektionen - im Zusammenhang mit den Auswirkungen auf das Immunsystem.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel regelmäßig bewerten und, falls erforderlich, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist, insbesondere auch vor dem Hintergrund der kontinuierlich zunehmenden Erkenntnisse zum Risikoprofil von Fingolimod, der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen; Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

#### 4. Therapiekosten

##### Zu Patientenpopulation a) und b) aus Beschluss vom 19.Mai 2016

##### Jahrestherapiekosten<sup>4</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fingolimod	22 575,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a)	
Glatirameracetat	17 425,55 €
Interferon Beta-1a <sup>5</sup>	20 104,37 €
Interferon Beta-1b <sup>6</sup>	15 972,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b)	
Alemtuzumab	1. Jahr: 50 232, 90 € 2. Jahr: 30 139, 74 €
Natalizumab	26 413,40 €

##### Angaben zu den Therapiekosten zu Patientenpopulation c) aus Beschluss vom 1. Oktober 2015

<sup>4</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

<sup>5</sup> Bezogen auf Avonex®

<sup>6</sup> Bezogen auf Extavia®

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Fingolimod	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glatirameracetat	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Interferon Beta-1a	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	365	52
Interferon Beta-1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	365	182,5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Fingolimod	0,5 mg	98 Hartkapseln	365 Hartkapseln
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> <sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>			
Glatirameracetat	20 mg	90 Fertigspritzen s.c.	365 Fertigspritzen
Interferon Beta-1a <sup>7</sup>	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Injektionen
Interferon Beta-1b <sup>8</sup>	250 µg	45 Durchstechflaschen	182,5 Injektionen

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Fingolimod	5.973,51€ <sup>9</sup>	5.633,86 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 337,88 € <sup>11</sup> ]

<sup>7</sup> z.B. Avonex®

<sup>8</sup> z.B. Extavia®

<sup>9</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>		
Glatirameracetat	4.573,85 €	4.296,71 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 275,37 € <sup>11</sup> ]
Interferon Beta-1a <sup>7</sup>	5.112,60 €	4.639,47 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 471,36 € <sup>11</sup> ]
Interferon Beta-1b <sup>8</sup>	4.140,11 €	3.938,48 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 199,86 € <sup>11</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2015

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	20.983,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>	
Glatirameracetat	17.425,55 €
Interferon Beta-1a <sup>7</sup>	20.104,37 €
Interferon Beta-1b <sup>8</sup>	15.972,72 €

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V