

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. März 2016
Stellungnahme zu	Fingolimod, Nr. 368, A15-48, Version: 1.0, Stand: 26.02.2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach-</i> <i>ausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Demyelinisierung und axonaler Schädigung führt (1). Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (2). Bei einer Inzidenz zwischen 4,2 und 6,1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (3) geht man in Deutschland von bis zu 127 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohnern aus (2;3). Das Prädilektionsalter für den Beginn der Erkrankung liegt zwischen 20 und 40 Jahre mit einem Gipfel um das 30. Lebensjahr (2).</p> <p>Anhand des klinischen Verlaufs unterscheidet man vier verschiedene Formen der MS – klinisch isolierte Syndrome, die schubförmige MS (relapsing remitting MS, RRMS), die sekundär progrediente MS sowie die primär progrediente Verlaufsform. Es wird weiter unterschieden zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen, für die unterschiedliche Behandlungsempfehlungen gelten (1;4).</p> <p>Der Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator Fingolimod ist seit 2011 zur Behandlung der hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose zugelassen (s. unten). Sein aktiver Metabolit Fingolimodphosphat blockiert als funktioneller Antagonist am S1P-Rezeptor der Lymphozyten deren Migration aus den Lymphknoten. Dadurch soll die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS reduziert werden. Fingolimodphosphat bindet auch an den S1P-Rezeptor auf den Nervenzellen im ZNS (4;5).</p> <p>Fingolimod ist zugelassen als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei jeweils zwei Gruppen erwachsener Patienten (6–8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die initiale Zulassung 2011 umfasste die beiden folgenden Patientengruppen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. „Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren<p>oder</p><ol style="list-style-type: none">2. Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose [...]“(8).<p>In der damaligen Nutzenbewertung wurde die Patientengruppe 1 unterteilt in zwei Gruppen: Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-beta 1a oder 1b) angesprochen haben sowie Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Interferon-beta erhalten haben. In der damaligen frühen Nutzenbewertung lag lediglich für die Indikation rasch fortschreitende schwere RRMS (Patientengruppe 2) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor (9). In der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf wurde für Patienten, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interferon-beta) erhalten haben, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen konstatiert, für Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (10).</p> <p>2014 wurde die Zulassung erweitert: Die Patientengruppe 1 umfasst seither nicht nur Patienten mit einer Vorbehandlung mit Interferon-beta, sondern mit „mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie“. Die Indikation für die Patientengruppe 2 blieb unverändert (7). In der frühen Nutzenbewertung wurde weder für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung noch für Patienten, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen festgestellt (11).</p> <p>Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung ist erneut eine Änderung der Zulassung für Patientengruppe 1: Die Indikation in dieser Gruppe umfasst nur noch Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Die Patientengruppe 2 blieb erneut unberührt (6).</p> <p>Die Daten zu dieser Fragestellung befinden sich im Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Nutzenbewertung.</p> <p>Der pU legt in der aktuellen Nutzenbewertung ferner ein Modul 4B vor, in dem Daten dargestellt werden für Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Im weiteren Verlauf der Stellungnahme wird auf diese Population nicht mehr eingegangen, da diese Patienten von der aktuellen Zulassung nicht mehr umfasst werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für „Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ Glatirameracetat oder Interferon-beta 1a oder 1b festgelegt, wobei die Umstellung in Abhängigkeit von der Vortherapie erfolgen soll.</p> <p>Dabei sind zwei Populationen zu betrachten: Patienten mit einer Vorbehandlung mit Interferon-beta und Patienten mit einer anderen Vorbehandlung. Für erstere leitet der pU Glatirameracetat als ZVT ab, für letztere Interferon-beta 1a oder 1b.</p> <p>Zu diskutieren ist, ob nicht auch Natalizumab als ZVT in Frage käme. Dieses wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (wie auch Fingolimod) als Mittel der ersten Wahl zur Eskalationstherapie bei RRMS empfohlen, während Interferon-beta und Glatirameracetat als Basistherapeutika eingestuft werden (1). Allerdings ist die Zulassung von Natalizumab beschränkt auf Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen trotz vollständiger und angemessener Vorbehandlung mit Interferon-beta oder Glatirameracetat sowie mit rasch fortschreitender RRMS (12). Somit deckt die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassung nicht das gesamte Anwendungsgebiet von Fingolimod (Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (6)) ab. Alemtuzumab, das ebenfalls in der DGN-Leitlinie als Mittel erster Wahl in der Behandlung der hochaktiven RRMS empfohlen wird (1), umfasst das aktuell diskutierte Anwendungsgebiet (13). Allerdings wurde Alemtuzumab erst im September 2013 zugelassen (13). Bereits abgeschlossene vergleichende Studien (Fingolimod vs. Alemtuzumab) zu fordern, erscheint wenig realistisch.</p> <p>Die AkdÄ stimmt daher der Festlegung der ZVT zu.</p>	
Dossier pU Modul 4a, S. 60 ff.	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Der pU legt Daten aus der Studie TRANSFORMS vor. Es handelt sich um eine multizentrische (172 Zentren in 18 Ländern), doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (Double-Dummy-Design), in der zwei unterschiedliche Dosierungen von Fingolimod (1,25 mg/d bzw. 0,5 mg/d p.o.) mit Interferon-beta 1a (30 µg/Woche i.m.) verglichen wurden (In Deutschland ist Fingolimod in einer Dosierung von 0,5 mg/d zugelassen (5)). Die Behandlungsdauer betrug zwölf Monate (14). In der Leitlinie der EMA zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung der MS wird eine ausreichend lange Beobachtungsdauer empfohlen, um einen klinisch relevanten Effekt auf Schübe zu eruieren. In Abhängigkeit von der Verlaufsform können dies bis zu drei Jahre sein (15). Bei hochaktiver Verlaufsform dürfte jedoch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits früher ein Effekt auf die Schubrate deutlich werden. Für den Endpunkt Behinderungsprogression wäre eine längere Beobachtungsdauer (mindestens zwei Jahre) wünschenswert.</p> <p>Primärer Endpunkt waren Krankheitsschübe, sekundäre Endpunkte u. a. Behinderungsprogression, Schweregrad der Behinderung, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse. Dies entspricht den Vorgaben der EMA (15).</p> <p>Weitere methodische Kritikpunkte sind bereits in der Stellungnahme der AkdÄ aus dem Jahr 2012 dargestellt (16).</p>	
Dossier pU Modul 4a, S. 64	<p><u>Eingeschlossene Patienten</u></p> <p>In die TRANSFORMS-Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit RRMS (revidierte McDonald-Kriterien von 2005), die im vorangegangenen Jahr mindestens zwei Schübe erlitten haben oder mindestens einen Schub im vergangenen Jahr. Der EDSS zu Studienbeginn sollte zwischen 0 bis 5,5 liegen.</p> <p>Insgesamt wurden 1292 Patienten auf die drei Behandlungsarme randomisiert (14). Auf die beiden relevanten Studienarme (Fingolimod 0,5 mg/d; Interferon-beta) wurden 435 bzw. 431 Patienten randomisiert.</p> <p>Für die aktuelle Nutzenbewertung relevant ist die Teilpopulation</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4a, Tab. 4-11; Modul 4a, S. 64</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 9</p>	<p>von Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf eine vollständige und angemessene Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Behandlung (andere als Interferon-beta) angesprochen haben. Diese (post-hoc definierte) Gruppe umfasst im Fingolimod-Arm 17 Patienten, im Interferon-beta-Arm 25 Patienten (ca. 5 % der Gesamtpopulation in den beiden relevanten Studienarmen).</p> <p>Die Selektion einer Teilpopulation von 42 Patienten aus einer Gesamtpopulation von 1292 Studienteilnehmern lässt aus Sicht der AkdÄ kaum eine sinnvolle Interpretation der Daten zu.</p> <p>Diese Teilpopulation ist zudem identisch mit der Population, welche bereits im Verfahren zum neuen Anwendungsgebiet im Jahre 2014 betrachtet wurde. Daher bezieht sich das IQWiG in seinem aktuellen Gutachten an verschiedenen Stellen auf die damalige Dossierbewertung (17).</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10</p> <p>IQWiG Dossierbewertung (2014), S. 14–16</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG bezieht in seine Dossierbewertung folgende Endpunkte ein:</p> <p><u>Mortalität:</u> Gesamtmortalität (Todesfälle).</p> <p><u>Morbidität:</u> Schubbezogene Endpunkte (Zeit bis zum ersten bestätigten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schub, Anteil der Patienten mit bestätigtem Schub, jährliche Schubrate); Behinderungsprogression (Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12, Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression); Schweregrad der Behinderung (mittlere Änderung des MSFC-z-Scores, mittlere Änderung des T25-FW, mittlere Änderung des 9-HPT, mittlere Änderung des PASAT-3); Fatigue (mFIS); Aktivitäten des täglichen Lebens (PRIMUS-Activities); Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS).</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>PRIMUS-QoL.</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE).</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Auswahl der Endpunkte im Wesentlichen zu. Es sei aber darauf hingewiesen, dass die Operationalisierung von Schüben anhand des EDSS gewissen Limitierungen unterliegt (15). Das IQWiG schätzt die Skala jedoch trotz ihrer Schwächen als etabliert ein (17). Auch die AkdÄ akzeptiert daher dieses Vorgehen. Wünschenswert wäre ferner die Darstellung von UE von besonderem Interesse (z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie, PML).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 611 293 746">IQWiG Dosierbewertung, S. 42-45, Tab. 17, 18</p> <p data-bbox="147 1139 293 1246">Dossier pU, Modul 4a, S. 89-90, Tab. 4-36</p>	<p data-bbox="315 547 479 576"><u>Ergebnisse</u></p> <p data-bbox="315 596 421 625"><u>Nutzen:</u></p> <p data-bbox="315 646 1160 1015">Verwertbare Daten liegen vor für die Endpunkte Todesfälle, Zeit bis zum ersten bestätigten Schub, Patienten mit bestätigtem Schub, jährliche Schubrate, Anzahl Schübe nach Schweregrad, Zeit bis zur ersten bestätigten Behinderungsprogression zu Monat 12, Anteil Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression zu Monat 12. Für keinen der genannten Endpunkte wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Fingolimod und Interferon-beta festgestellt. Für weitere Endpunkte zum Nutzen (Schweregrad der Behinderung MSFC, Fatigue, Aktivitäten des täglichen Lebens, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität) lagen keine verwertbaren Daten vor.</p> <p data-bbox="315 1035 1160 1098">Somit kann für diese Endpunkte kein Zusatznutzen für Fingolimod festgestellt werden.</p> <p data-bbox="315 1118 443 1147"><u>Schaden:</u></p> <p data-bbox="315 1168 1160 1369">Der pU legt Daten vor für die Subpopulation von insgesamt 42 Patienten. Wie bereits in den Stellungnahmen der AkdÄ aus den Jahren 2012 und 2015 ausgeführt, sollte die Bewertung von Sicherheitsaspekten auf Daten einer möglichst großen Population (zumindest jedoch der Sicherheitspopulation der Zulassungsstudie) beruhen (16;18).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 46, Tab. 19</p> <p>Dossier pU, Modul 3a, S. 117 ff.</p> <p>Dossier pU; Modul 4a, S. 87-88, Tab. 4-34</p> <p>Dossier pU; Modul 4a, S. 89-90, Tab. 4-36</p> <p>Dossier pU; Modul 4a,</p>	<p>Für die vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden in der hier betrachteten Teilpopulation keine signifikanten Unterschiede festgestellt.</p> <p>Für diese Endpunkte kann kein Zusatznutzen festgestellt werden.</p> <p>Der pU stellt ferner Daten dar zu „relevanten UE“, die im Risk Management Plan identifiziert wurden. Die relevanten UE werden dabei durch Terms auf unterschiedlichen MedDRA-Ebenen definiert (PT, SOC, SMQ). Dieses Vorgehen ist insofern problematisch, als dadurch teilweise Ereignisse unterschiedlicher klinischer Relevanz gruppiert dargestellt werden. So wird beispielsweise das Auftreten einer PML abgebildet unter dem SOC „Infektionen“, in welchem auch weniger relevante Infektionen erfasst werden. Die Aussage, dass elf (64,7 %) Patienten im Fingolimod-Arm eine Infektion entwickelt haben im Vergleich zu neun (36,0 %) im Interferon-Arm, ist wenig hilfreich für die Bewertung. Ähnliche Überlegungen gelten für das Risiko von Basalzellkarzinomen, welches im Modul 4a unter dem SMQ broad: „malignancies or unspecified tumours“ abgebildet wird (Basalzellkarzinome werden inzwischen als häufige Nebenwirkung von Fingolimod in der Fachinformation aufgeführt (5)).</p> <p>Explizite Angaben zu den genannten Reaktionen werden im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sieberwertung, S. 47-48, Tab. 20	<p>lungsarme bei mindestens 10 % aufgetreten sind („sehr häufig“ gemäß Fachinformation Fingolimod (5)), ist angesichts der geringen Fallzahl wenig aussagestark (zwei Patienten im Fingolimod-Arm machen bereits 11,8 % aus).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist nicht nur die Auswertung von Daten einer größeren Population zu fordern, auch die Darstellung ausgewählter UE von besonderer Relevanz (z. B. der im Rote-Hand-Brief zu Fingolimod vom Januar 2016 genannten Reaktionen (21)) wäre wünschenswert.</p> <p>Weitere Kommentare zu Sicherheitsaspekten finden sich bereits in den Stellungnahmen der AkdÄ aus den Jahren 2012 und 2015 (16;18).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Anhand der vorgelegten Daten kann weder für den Nutzen noch für den Schaden von Fingolimod ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT festgestellt werden.</p> <p>Zu kritisieren ist die sehr kleine Fallzahl von insgesamt nur 42 Patienten, die die Bewertung von Nutzenaspekten, vor allem aber von Schadensaspekten limitiert.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an: Ein Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der ZVT ist nicht belegt bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2e-Leitlinie: DGN: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Kapitel Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. AWMF-Registernr.: 030/050, Ergänzung April 2014, Verlängerung der Gültigkeit nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis 29.09.2017. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: Januar 2012.
2. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S et al.: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 2009; 17: 12-18.
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13: 700-722.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Immuntherapeutika - Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS). Dtsch Arztebl 2016; Beilage: "Wirkstoff aktuell" 1/2016.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2016.
6. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) - Modul 2 - Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1231/2015-11-20_Modul2_Fingolimod.pdf. Stand: 20. November 2015.
7. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) - Modul 2 - Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-550/2014-05-28_Modul2_Fingolimod.pdf. Stand: 28. Mai 2014.
8. Novartis Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) - Modul 2 - Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-40/2011-09-21_Modul2_Fingolimod.pdf. Stand: 21. September 2011.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fingolimod. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 4. Mai 2012.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fingolimod. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 28. Oktober 2015.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 28. Januar 2015.
12. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Tysabri® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2015.
13. Genzyme GmbH: Fachinformation "Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2013.
14. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402-415.
15. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 26. März 2015.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Fingolimod, Nr. 113, A11-23, Version 1.0, 11.01.2012. Berlin, Stand 6. Februar 2012.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-554/2014-09-29_A14-21_Fingolimod-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A14-21, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 245, Stand: 26. September 2014.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Fingolimod, Nr. 313, A15-12, Version 1.0, 29.06.2015. Berlin, Stand 22. Juli 2015.
19. European Medicines Agency (EMA): Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <http://www.adrreports.eu/index.html>. Zuletzt geprüft: 9. März 2016.
20. Biogen GmbH: Rote-Hand-Brief zu Natalizumab (Tysabri®): Aktualisierung der Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos. Rote-Hand-Brief vom 11. März 2016.

21. Novartis Pharma GmbH: Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Risiken im Zusammenhang mit den Auswirkungen auf das Immunsystem.
Rote-Hand-Brief vom Januar 2016.