

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Datum	22. Juli 2015
Stellungnahme zu	Fingolimod, Nr. 313, A15-12, Version 1.0, 29.06.2015
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

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>Verfahren</p> <p>Gilenya® (Fingolimod) wurde am 15. April 2011 erstmals in Deutschland in den Verkehr gebracht. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich mit ihrer Stellungnahme vom 06.02.2012 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Fingolimod bei hochaktiver, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis) geäußert (1).</p> <p>Der G-BA war am 29.03.2012 zu der Bewertung gekommen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zur Verfügung gestellten Daten nicht geeignet waren, den Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die zuvor definierten Patientengruppen 1 und 2 zu belegen (2). Für die Patientengruppe 3 wurde ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich grippeartiger Symptome und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen. Aufgrund der kleinen Patientenzahl zu 3 und des erhöhten Risikoprofils für Patienten mit kardialen Risiken hatte der G-BA seinen Beschluss auf eine Dauer von drei Jahren befristet (3).</p> <p>Am 23. Mai 2014 wurde die Zulassung von Fingolimod um ein neues Anwendungsgebiet erweitert. Der Einsatz wurde nicht mehr auf Patienten mit Vorbehandlung durch Interferon beta (IFN-β) beschränkt, sondern auf Patienten mit „mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie“ erweitert (4;5). Diese Erweiterung betraf die im ersten Verfahren definierten Patientengruppen 1 und 2. Laut G-BA vom 18.12.2014 wurde der Zusatznutzen auch für diese (nun hinsichtlich der Vorbehandlung abweichend definierten) Patientengruppen als „nicht belegt“ bewertet (2;6).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Mit Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 29.03.2012 hat das IQWiG am 29.06.2015 eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Fingolimod gegenüber der vom G-BA beschlossenen ZVT in den Patientenpopulationen A, B und C vorgenommen. Die Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Erstzulassung (Vorbehandlung mit IFN-β).</p> <p>Laut der IQWiG Dossierbewertung wurden für die Beantwortung der Fragestellung A erneut ein adjustierter indirekter Vergleich, und für die Fragestellungen B und C die vom pU bereits im Dossier vom 21.09.2011 präsentierten Daten vorgelegt (vgl. Tabelle 2 der IQWiG Dossierbewertung S. 5). Damit wurden neue Auswertungen zur Beantwortung von Fragestellungen B und C präsentiert, die Datengrundlage blieb jedoch unverändert (7).</p> <p>Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Fingolimod</p> <table border="1" data-bbox="181 884 1137 1323"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β</td> <td>Glatirameracetat oder IFN-β 1a oder 1b, die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β</td> <td>Fortführung der krankheitsmodifizierenden Therapie mit IFN-β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd).</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS</td> <td>Glatirameracetat oder IFN-β (1a oder 1b)</td> </tr> </tbody> </table> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN-β: Interferon-beta; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</p>	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)	
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)											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Ergebnis bleiben die betrachteten Populationen klein. Während in der TRANSFORMS-Studie 857 Patienten auf Fingolimod (F) (F 1,25 mg, n = 426, mg; F 0,5 mg, n = 431) und 435 auf IFN-β 1a 30 μg i.m. randomisiert wurden, werden für die Beantwortung der Fragestellung B 110 Patienten (F 0,5 mg, n = 54; IFN-β 1a n = 56) und für Fragestellung C 121 Patienten (F 0,5 mg, n = 56; IFN-β 1a n = 65) ausgewertet. Nach Zulassung im Jahr 2011 waren es für Fragestellung C 57 Patienten (F 0,5 mg, n = 27; IFN-β 1a n = 30).</p> <p>Fazit</p> <p>Der pU hat keine neuen Daten zur Nutzen-Schaden-Abwägung gegenüber IFN-β 1a nachgereicht, sondern lediglich die in 2011 bereits vorhandenen Daten aus TRANSFORMS nachanalysiert. Nach wie vor sind die berücksichtigten Patientenzahlen klein.</p> <p>Die AkdÄ hat sich bereits in ihrer Stellungnahme vom 06.02.2012 zur Auswahl der ZVT durch den G-BA, zum Studiendesign der relevanten Studien (u. a. TRANSFORMS), zum indirekten Vergleich und ausgewählten Aspekten des Zusatznutzens geäußert (1). Die dort getroffenen Einschätzungen bestehen fort. Daher wird sich die vorliegende Stellungnahme auf die Kommentierung der Beurteilung von Schadensaspekten bzw. deren Berücksichtigung im aktuellen Verfahren und einen ergänzenden Kommentar zur Bewertung des Zusatznutzens in den Populationen B und C beschränken.</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)
IQWiG-Dossierbewertung S. 38, 57	<p>Bewertung des Schadens</p> <p><u>Teilpopulationen</u></p> <p>Wie die AkdÄ bereits in ihrer Stellungnahme vom 06.02.2012 angemerkt hat (1), zieht das IQWiG für die Beurteilung des Schadens nur die Ergebnisse aus der für die Bewertung des Nutzens relevanten Zulassungsstudie heran bzw. nur derjenigen Teilpopulationen, die möglichst gut diejenigen Populationen widerspiegeln, die der G-BA aus der Zulassung abgeleitet hat ((8), S. 6).</p> <p>Während in der TRANSFORMS-Studie n = 857 Patienten auf Fingolimod und n = 435 auf IFN-β 1a randomisiert wurden, werden für die Bewertung der Schadensaspekte im Rahmen der Fragestellung B nur die Sicherheitsdaten von n = 110 und für Fragestellung C von n = 121 Patienten über die Behandlungsdauer eines Jahres berücksichtigt.</p> <p>Es entspricht nicht dem üblichen Vorgehen zur Beurteilung von Sicherheitsaspekten, ausschließlich Teilpopulationen und nicht zumindest auch die Sicherheitspopulation der Zulassungsstudie(n) zugrunde zu legen. Für die Erfassung von seltenen aber ggf. schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), von UAW, die erst mit zeitlicher Latenz auftreten, und für</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)
	die Erfassung relativ kleiner Gruppenunterschiede ist das vom IQWiG gewählte Vorgehen nicht angemessen.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 57	Hinsichtlich Fragestellungen B und C erfolgte ein Vergleich von Fingolimod mit IFN-β 1a auf Grundlage der TRANSFORMS-Studie. In den Patientenpopulationen B und C wird ein Hinweis auf einen geringeren Schaden unter Fingolimod bei den grippeähnlichen Symptomen festgestellt, in der Population C darüber hinaus ein Hinweis auf einen größeren Schaden beim Endpunkt SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis). Dies wirft die Frage auf, ob Fingolimod nur in der Patientenpopulation C ein höheres Risiko für das Auftreten einer SUE als INF-β 1a besitzt, oder ob ein auf die Patientenpopulation C begrenzter Effekt lediglich durch die Auswertungen von Teilpopulationen zu erklären ist. So beruht der Hinweis auf einen größeren Schaden unter Fingolimod 0,5 mg auf n = 4 (7,1 %) Ereignissen (vs. n = 0 bzw. 0 % unter IFN-β 1a) in der Population C. Weder in der Zulassungsstudie TRANSFORMS (SUE: F 0,5 mg 7,0 %; IFN-β 1a 5,8 %; (9)) noch in den gepoolten Sicherheitsdaten (F 0,5 mg 15,6 % vs. 13,4 %	

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>Placebo (10)) hatte sich für die niedrige Fingolimod-Dosierung ein signifikanter Nachteil gegenüber IFN-β 1a oder Placebo gezeigt.</p> <p><u>Datenquellen</u></p> <p>Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), eine virale Erkrankung des zentralen Nervensystems, die tödlich verlaufen oder in einer schweren Behinderung resultieren kann, wird im Risk Management Plan als „potential important risk“ aufgeführt (11) und mittels prospektiver Langzeitstudien (FTY20D243, FTY20D2406) bei Patienten in der Routineversorgung adressiert. Finale Ergebnisse werden Ende 2020 erwartet (12).</p> <p>Der pU informiert mit einem Rote-Hand-Brief vom 04.05.2015, dass im Februar 2015 eine PML bei einem MS-Patienten berichtet wurde, der mehr als vier Jahre lang mit Fingolimod behandelt wurde und zuvor kein Natalizumab (Tysabri®) oder andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatte (13). Dieser Fall, der asymptomatisch verlief, war mittels des Spontanmeldesystems erfasst worden.</p> <p>Dem Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) lagen im März 2015 bereits zwölf weitere Fälle von PML unter Fingolimod vor, darunter waren aber keine Patienten ohne Vorbehandlung mit Natalizumab oder einem anderen Immunsuppressivum. Das PRAC hat im Mai 2015 die Scientific Advisory Group</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>(SAG) um Beratung über Risikofaktoren und Möglichkeiten eines Monitorings (z. B. mittels MRT, Erhebung JCV-Status, CD4+/CD8+ Ratio) gebeten, mit dem Ziel der Klärung, ob Risiken für die Entwicklung einer PML besser bzw. erkrankte Patienten früher identifiziert werden können.</p> <p>In der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) befinden sich aktuell 21 Verdachtsfälle von PML; wie viele dieser Patienten bisher keine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva hatten, kann der öffentlichen Datenbank nicht entnommen werden (14).</p> <p>Da Fingolimod eine Option zur Therapieoptimierung darstellt (vormals als Eskalation bezeichnet) und neben Natalizumab und Alemtuzumab von der aktuellen Leitlinie der DGN/KKNMS empfohlen wird, ist sein Einsatz bei Patienten mit Vorbehandlung leitliniengerecht (15); Fingolimod wird in der klinischen Praxis entsprechend eingesetzt. Bei Patienten, die von Natalizumab auf Fingolimod umgestellt wurden, wird bisher von sogenannten „carry-over-PML“ (16) ausgegangen, was aber derzeit nicht als wissenschaftlich gesichert gelten kann. Für die Beurteilung des Kausalzusammenhangs ist jedoch relevant, dass weitere bzw. konkurrierende, relevante immunologische Einflussfaktoren vorliegen.</p> <p>Fingolimod beeinflusst zudem bei bestimmten Patienten die Immunkompetenz, was sich an viralen (Re-)Aktivierungen (z. B.</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>Herpesviren) bzw. Signalen hinsichtlich verschiedener Infektionen (wie z. B. Kryptokokken; (17)) zeigt. Unter den Maßnahmen zur Risikominimierung sind Impfungen und eine Kontrolle der absoluten Lymphozytenwerte.</p> <p>Unter dem ebenfalls in der Indikation MS eingesetzten Natalizumab steigt die Prävalenz einer PML mit der Behandlungsdauer an (16). Es gibt derzeit jedoch keinen Anhaltspunkt dafür, dass dies auch für Fingolimod gilt. Allerdings verweist das PRAC darauf, dass die PML erst mit zeitlicher Verzögerung symptomatisch werden könnte und es daher einer angemessenen Studiengröße und -dauer bedarf, um dieses potenzielle Risiko überhaupt zu erfassen (17). Damit unterstreichen die Befunde, dass die Berücksichtigung weiterer Datenquellen, darunter Pharmakovigilanzdaten und Daten aus MS-Registern, in diesem Fall relevant ist (18).</p> <p>Entsprechende Überlegungen zu den berücksichtigten Datenquellen gelten auch für die Erfassung weiterer, seltener aber schwerwiegender potenzieller Risiken unter Fingolimod, wie z. B. für das hyperinflammatorische Syndrom HPS oder Tumorerkrankungen wie das Basalzellkarzinom, das in der Verlängerung der TRANSFORMS-Studie in sieben Fällen beobachtet wurde (9;19;20).</p> <p>Auch das IQWiG akzeptiert den Stellenwert solcher Befunde und führt in seinem Methodenpapier aus, dass neben der Berücksichtigung von kontrollierten Interventionsstudien, die den Nutzen der</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>Intervention untersucht haben, <i>gegebenenfalls</i> auch weitere Evidenz aus epidemiologischen Studien, Pharmakovigilanzdaten u. a. berücksichtigt wird ((21), S. 42 ff.).</p> <p><u>Therapieüberwachung</u></p> <p>Die Befristung des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzen von Fingolimod im März 2012 erfolgte auch vor dem Hintergrund der Berichte über kardiovaskuläre Ereignisse (2). Im April 2012 hat die EMA neue Empfehlungen zur kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Fingolimod veröffentlicht, die im Januar 2013 um Empfehlungen zur wiederholten Überwachung erweitert wurden. Diese beinhalten auch eine Reihe von Warnhinweisen (22–24). Laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sind diese Maßnahmen geeignet, das mögliche kardiovaskuläre Risiko von Fingolimod zu minimieren (22).</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist es für die Beurteilung des Schadenpotenzials von Fingolimod nicht ausreichend, als einzige Informationsquelle die Ergebnisse aus Teilpopulationen einer Zulassungsstudie mit kurzer Behandlungsdauer im Herstellerdossier heranzu-</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>ziehen und für die Bewertung zu berücksichtigen. Für die Beurteilung des Schadenpotenzials sollten aus Sicht der AkdÄ zudem weitere Datenquellen berücksichtigt werden.</p> <p>Die PML ist eine seltene und schwerwiegende UAW. Sie könnte erst mit zeitlicher Verzögerung symptomatisch werden. Über den Kausalzusammenhang zwischen einer Behandlung mit Fingolimod und dem Auftreten einer PML besteht weiterhin Unsicherheit.</p> <p>In die Beurteilung des Schadenpotenzials sollte einfließen, inwieweit potenzielle UAW mittels entsprechender Maßnahmen, z. B. durch ein Monitoring in der Einstellungsphase und unter laufender Therapie, rechtzeitig antizipiert und verhindert bzw. behandelt werden können. Eine Einschätzung darüber, ob ein Monitoring geeignet ist, das mögliche Risiko einer PML zu minimieren, steht noch aus.</p> <p>Für eine abschließende Bewertung des vergleichenden Schadens scheint der aktuelle Zeitpunkt nicht gut geeignet und eine Quantifizierung des Schadenpotenzials von Fingolimod ist derzeit nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen in den Patientenpopulationen B und C gegenüber IFN-β 1a</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Aussage des IQWiG an, dass ein Zusatznutzen von Fingolimod hinsichtlich des Endpunkts „Reduktion der jährlichen Schubrate“ in den Patientenpopulationen B und C im Vergleich mit IFN-β 1a besteht. Aus Sicht der AkdÄ sollte für die Bewertung des Zusatznutzens die Applikationsweise berücksichtigt werden (1). Der Differenzierung des Zusatznutzens nach Geschlecht bei einer der zwei betrachteten Patientengruppen (in der Patientenpopulation C) kann zumindest aus klinischer Sicht nicht unmittelbar gefolgt werden.</p>	
	<p>Abwägung von (Zusatz-)Nutzen und Schaden</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber IFN-β 1a in den Patientenpopulationen B und C, der jedoch unter Einbeziehung der Betrachtung der möglichen Risiken hinsichtlich seines Ausmaßes und seiner Wahrscheinlichkeit aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten derzeit nicht näher definiert werden kann.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 04.05.2012 B3, Berlin, 4. Mai 2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Fingolimod. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 29. März 2012.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 18. Dezember 2014.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln". Stand: März 2015.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf. Köln, Auftrag: A15-12, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 313, Stand: 29. Juni. 2015.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF. Köln, Auftrag: A11-23, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 113, Stand: 11. Januar. 2011.
9. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X et al.: Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015.

10. Kappos L, Cohen J, Collins W, de VA, Zhang-Auberson L, Ritter S et al.: Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 494-504.
11. European Medicines Agency (EMA): Gilenya® - Fingolimod: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf. Doc.Ref.: EMA/108602/2011. Stand: 17. Februar 2011.
12. European Medicines Agency (EMA): Gilenya® - Fingolimod: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002202/WC500169449.pdf. EMA/195551/2014 Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/0021. Stand: 25. April 2014.
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Erster Bericht einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei einem Multiple-Sklerose-Patienten unter Fingolimod-Therapie ohne vorherige Behandlung mit Natalizumab oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln. *AkdÄ Drug Safety Mail* 14-2015 vom 4. Mai 2015.
14. European Medicines Agency (EMA): Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen: <http://www.adrreports.eu/index.html>. Zuletzt geprüft: 15. Juli 2015.
15. 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 August 2014. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: Januar 2015.
16. Klotz L, Grutzke B, Eveslage M, Deppe M, Gross CC, Kirstein L et al.: Assessment of immune functions and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients switching from natalizumab to fingolimod (ToFingo-Successor). *BMC Neurol* 2015; 15: 96.
17. European Medicines Agency (EMA): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 04-07 May 2015. EMA/PRAC/59170/2015. London, 11. Juni 2015.
18. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, Grand'Maison F, Hoffmann M, Izquierdo G et al.: MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 769-774.
19. European Medicines Agency (EMA): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 08-11 April 2013. EMA/PRAC/332071/2013 Corr. London, 16. Mai 2013.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): hämophagozytisches Syndrom. *AkdÄ Drug Safety Mail* 2013-60 vom 15. November 2013.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.2: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Köln, 22. April. 2015.

22. European Medicines Agency (EMA): European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya. EMA/263105/2012. London, 20. April 2012.

23. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe wiederholt werden sollte. AkdÄ Drug Safety Mail 2013-03 vom 8. Januar 2013.

24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Rote-Hand-Brief zur Aktualisierung der kardiovaskulären Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya® (Fingolimod). AkdÄ Drug Safety Mail 2012-205 vom 26. April 2012.