

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>)*

Merck Serono GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS) .....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cladribin .....	7
Abbildung 2-2: Intrazelluläre Aktivierung von Cladribin.....	8
Abbildung 2-3: Detaildarstellung der Reduktion der (A) CD19+ B-Lymphozyten, der (B) CD4+ T-Lymphozyten, der (C) natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), der (D) Neutrophilen und der (E) CD8+ T-Lymphozyten.....	9
Abbildung 2-4: Stufentherapieschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2-CdA	2-Chlor-2'-Desoxyadenosin
2-CdAMP	2-Chlor-Desoxyadenosinmonophosphat
2-CdATP	2-Chlor-Desoxyadenosintriphosphat
5'-NTase	5'-Nukleotidase
ADA	Adenosin-Desaminase
AMK	Adenosinmonophosphat-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD	Cluster of Differentiation
CS-1	Connecting Segment 1
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
DCK	Desoxyzytidin-Kinase
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d. h.	Das heißt
DHO-DH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DMD	Disease-modifying Drug
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
Et al.	Et alii [und andere]
EU	Europäische Union
Gd+	Gadolinium-anreichernd
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Ig	Immunglobulin
IL-2	Interleukin-2
i. m.	Intramuskulär
inkl.	Inklusive
kDa	Kilo-Dalton

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
kg	Kilogramm
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MadCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1
MBP	Myelin basic protein
mg	Milligramm
MMF	Monomethylfumarat
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NK	Natürliche Killerzellen
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
s. c.	Subkutan
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
TGN	Thioguanin-Nukleotid
VCAM-1	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Cladribin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>MAVENCLAD®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA40</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
12900884	EU/1/17/1212/001	10 mg	1 Tablette
12900890	EU/1/17/1212/002	10 mg	4 Tabletten
12900915	EU/1/17/1212/004	10 mg	6 Tabletten

EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

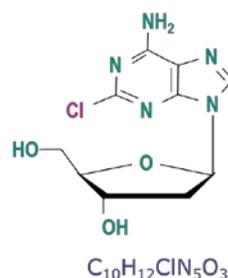
*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

MAVENCLAD<sup>®</sup> ist ein neues orales Arzneimittel mit innovativem Einnahmemodus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver, schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde. Dabei handelt es sich um einen bekannten Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz, dessen Wirkung bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose über vier Jahre anhält, obwohl die Tabletten nur in der ersten und fünften Behandlungswoche der zwei Behandlungsjahre eingenommen werden. Ziel der Therapie mit MAVENCLAD<sup>®</sup> ist die Reduktion der Häufigkeit von Schüben sowie die Verlangsamung der Behinderungsprogression.

#### Wirkmechanismus

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch demyelinisierende Läsionen charakterisiert ist. Diese entstehen durch Infiltration von Immunzellen über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke. Die Pathologie der Multiplen Sklerose beruht auf einer komplexen Abfolge von Ereignissen, bei denen verschiedene Immunzellen einschließlich autoreaktive T- und B-Zellen eine Schlüsselrolle spielen. Der Mechanismus, durch den Cladribin seine therapeutischen Wirkungen bei Multipler Sklerose entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt, doch wird vermutet, dass durch seine vorwiegende Wirkung auf B- und T-Lymphozyten die Kaskade von Immunereignissen, die eine zentrale Rolle bei Multipler Sklerose spielen, unterbrochen wird (1). Cladribin bewirkt sowohl eine Reduktion von T- und B-Lymphozyten als auch proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (2-4). Da Cladribin die Blut-Hirn-Schranke durchquert (5), ist eine direkte Wirkung auf Zellen im ZNS möglich.

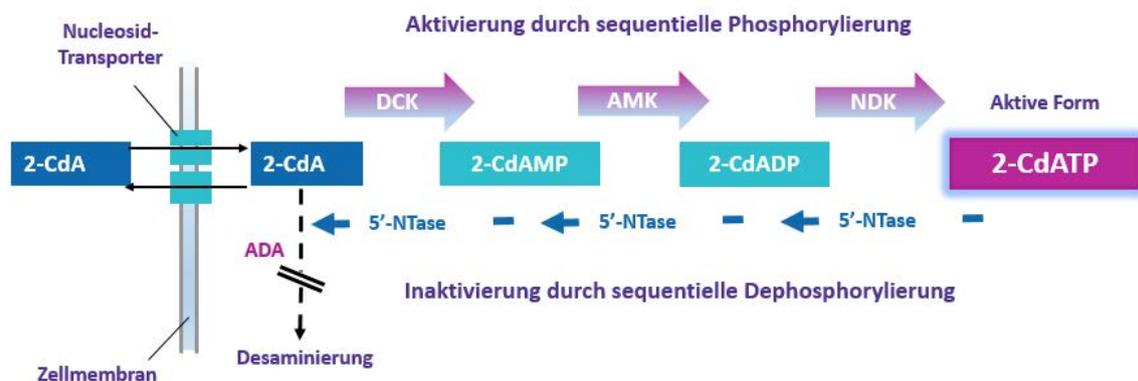
Bei Cladribin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nucleosid-Analogon des Desoxyadenosins (2-Chlor-2'-Desoxyadenosin - 2-CdA, Abbildung 2-1), das gezielt zur Reduktion von T- und B-Lymphozyten entwickelt wurde. Eine Substitution durch ein Chloratom im Purinring schützt Cladribin vor dem Abbau durch die Adenosin-Desaminase (ADA) und erhöht dadurch die intrazelluläre Verfügbarkeit des Moleküls.



Quelle: (6)

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Cladribin

Cladribin ist ein Prodrug, welches erst durch die Addition von drei Phosphatgruppen zum biologisch aktiven Nukleotid wird. Im Zellinneren wird die Prodrug-Form in drei Schritten zur aktiven Form 2-Chlor-desoxyadenosintriphosphat (2-CdATP) umgewandelt. Durch die Desoxyzytidin-Kinase (DCK) wird zunächst die Phosphorylierung zu 2-Chlor-Desoxyadenosinmonophosphat (2-CdAMP) katalysiert. Für die folgenden Reaktionsschritte von 2-CdAMP zur aktiven Form 2-CdATP werden die Adenosinmonophosphat-Kinase (AMK) und die Nucleosiddiphosphat-Kinase (NDK) benötigt (Abbildung 2-2). Das aus der Reaktionsabfolge resultierende medizinisch wirksame Nucleotidanalogen 2-CdATP kann in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) eingebaut werden und führt so zur Apoptose der Zelle (7). Die Aktivierung und Deaktivierung von Cladribin wird über das zellulär unterschiedliche Gleichgewicht zwischen Kinasen und Phosphatasen gesteuert. In den meisten Zellen werden die Phosphatgruppen durch die Phosphatase 5'-Nucleotidase (5'-NTase) wieder entfernt und Cladribin somit inaktiviert. Das intrazelluläre Verhältnis der DCK zur 5'-NTase bestimmt daher den Phosphorylierungsstatus von Cladribin und damit ebenfalls über die zelluläre Verfügbarkeit der biologisch aktiven Form (8).



Quelle: (6, 8-10)

Abbildung 2-2: Intrazelluläre Aktivierung von Cladribin

ADA: Adenosin-Desaminase; AMK: Adenosinmonophosphat-Kinase; 2-CdA: 2-Chlor-2'-Desoxyadenosin; 2-CdAMP: 2-Chlor-2'-Desoxyadenosinmonophosphat; 2-CdADP: 2-Chlor-2'-Desoxyadenosindiphosphat; 2-CdATP: 2-Chlor-2'-Desoxyadenosintriphosphat; DCK: Desoxyzytidin-Kinase; NDK: Nucleosiddiphosphat-Kinase; 5'-NTase: 5'-Nucleotidase

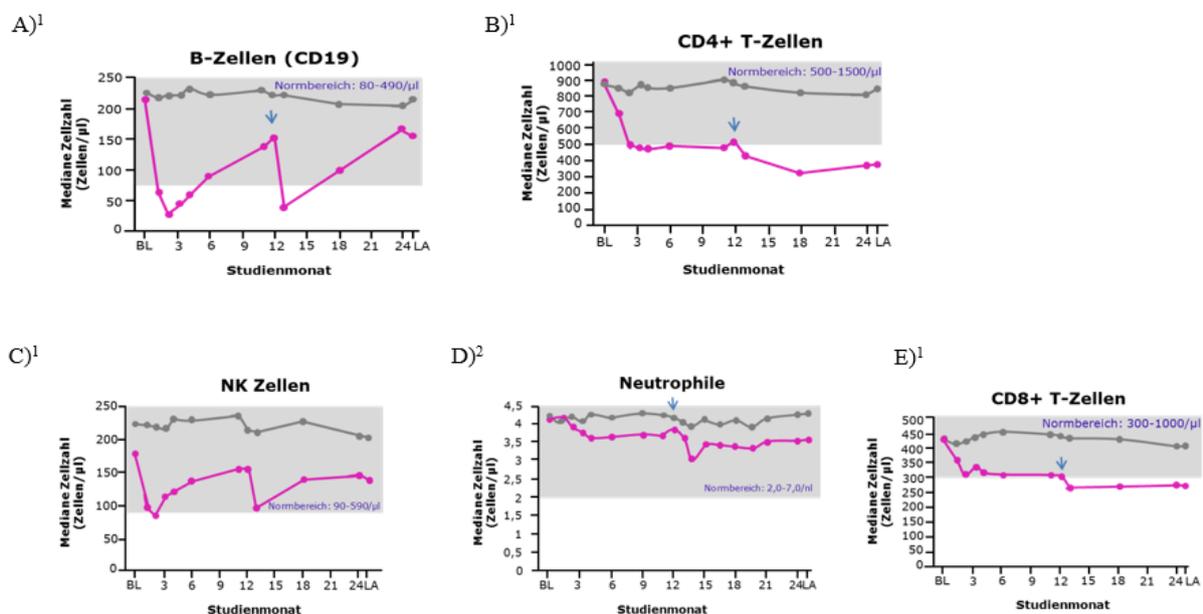
Da das Verhältnis zwischen DCK und 5'-NTase abhängig vom Zelltyp variiert, wird die Prodrug-Form des Cladribins nicht in jeder Zelle zur biologisch aktiven Substanz umgewandelt. Nur wenn Zellen über einen hohen Spiegel an DCK verfügen und gleichzeitig einen verhältnismäßig geringen Spiegel an 5'-NTase aufweisen, akkumuliert die aktive Form des Cladribins in diesen Zellen. Ein hohes 5'-NTase-Level verschiebt das Gleichgewicht zur dephosphorylierten, biologisch inaktiven Form von Cladribin. In diesem Fall werden Zellen, unabhängig von ihrer Teilungsrate, nicht maßgeblich durch Cladribin beeinflusst.

Speziell Lymphozyten weisen im Vergleich zu anderen Zelltypen ein höheres DCK/5'-NTase Verhältnis auf (11). Dadurch wird die Akkumulation der aktiven Form des Cladribins (2-CdATP) in den Lymphozyten begünstigt, der apoptotische Zelltod eingeleitet und in Folge dessen eine selektive Reduktion von T- und B-Zellen hervorgerufen.

### Wirkung von Cladribin auf Lymphozyten

Der primäre Apoptose-induzierende Wirkmechanismus von CdATP hat direkte und indirekte Auswirkungen auf die DNA-Synthese und die Mitochondrienfunktion und wirkt sowohl in ruhenden als auch in sich-teilenden Lymphozyten (1). In ruhenden Lymphozyten führt 2-CdATP zu DNS-Einzelstrangbrüchen (12) sowie zur Veränderung des mitochondrialen Transmembranpotentials und löst dadurch die Caspase-abhängige und die Caspase-unabhängige Apoptose aus (13). In proliferierenden Zellen konkurriert das Nukleotidanalogon 2-CdATP des Cladribins beim Einbau in die DNS mit Desoxyadenosintriphosphat (dATP) und inhibiert darüber hinaus die für die Zellteilung essentielle Ribonukleotidreduktase (14-16).

Über diese beiden Mechanismen führt die aktive Form von Cladribin vornehmlich zu einer schnellen Abnahme von Cluster of Differentiation (CD)19+ B-Zellen, sowie CD4+ und CD8+ T-Zellen, wobei sich die Zahl der B-Zellen rascher wieder normalisiert als die Zahl der T-Zellen (Abbildung 2-3). Der Effekt auf natürliche Killer-Zellen (NK), Neutrophile und Thrombozyten ist nur vorübergehend. Da die Zahl dieser Zellen zwar reduziert wird, sich aber weiterhin im Normalbereich befindet, bleibt die Funktion des angeborenen (innaten) Immunsystems auch unter Cladribintherapie erhalten.



Quelle: modifiziert nach <sup>1</sup>(17), <sup>2</sup>(18)

Abbildung 2-3: Detaildarstellung der Reduktion der (A) CD19+ B-Lymphozyten, der (B) CD4+ T-Lymphozyten, der (C) natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), der (D) Neutrophilen und der (E) CD8+ T-Lymphozyten

Die Behandlung mit Cladribin unterbricht die für die Multiple Sklerose charakteristische T- und B-Lymphozyten vermittelte Signalkaskade, die die Entzündungsreaktion im ZNS hervorruft. Im Gegensatz zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien wird das Immunsystem allerdings nicht dauerhaft supprimiert (19), wodurch sich das Risiko höherer Infektanfälligkeit verringert. Auf die therapiebedingte Reduktion der CD19+-Zellen folgt eine langsame Repopulation der CD19+-Zellen. Eine überschießende Repopulation von CD19+-Zellen wie sie durch eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Alemtuzumab induziert werden kann, wurde bei Cladribin nicht beobachtet (19).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose greifen an verschiedenen Stellen in den pathologischen Prozess der Erkrankung ein. Dies soll die Krankheitsaktivität reduzieren, den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und die Symptome der Erkrankung behandeln, um dadurch langfristig irreversible neurologische Schäden und körperlicher Behinderung vorzubeugen. Das Stufentherapieschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) beschreibt die Therapieansätze nach Verlaufsform und in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität (20). Die Behandlung setzt sich jeweils aus der verlaufsmodifizierenden Dauertherapie und der Therapie des akuten Schubs zusammen. Es wurde gezeigt, dass sich eine frühe und an die Krankheitsaktivität angepasste Therapie günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt (21). Eine allgemein akzeptierte Definition der hohen Krankheitsaktivität gibt es bisher nicht. Zur Charakterisierung einer hohen Krankheitsaktivität bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) werden: (1) Schubfrequenz, (2) Krankheitslast im MRT und (3) der Verlauf der Behinderungsprogression sowie (4) die Vorbehandlung herangezogen. Im Gegensatz zur Basistherapie mit Interferon beta-1a und beta-1b (nachfolgend als Beta-Interferone bezeichnet) oder Glatirameracetat bei einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität, sind gemäß Stufentherapieschema (Abbildung 2-4) für die Behandlung der hochaktiven RRMS die Arzneimittel Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab vorgesehen. Zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) mit aufgesetzten Schüben werden Beta-Interferone und Mitoxantron eingesetzt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Indikation		KIS	RRMS			SPMS		
Verlaufsmodifizierende Therapie	(hoch-) aktiv		<b>1. Wahl</b> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	<b>2. Wahl</b> - Mitoxantron - (Cyclophosphamid)	<b>3. Wahl</b> - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe	
	mild/moderat	- Glatirameracetat - Interferon beta-1a - Interferon beta-1b	- Glatirameracetat - Interferon beta-1a - Interferon beta-1b - Dimethylfumarat - PEG-IFN beta-1a - Teriflunomid - (Azathioprin)			- Interferon beta-1a - Interferon beta-1b - Mitoxantron - (Cyclophosphamid)	- Mitoxantron - (Cyclophosphamid)	
Schubtherapie	<b>2. Wahl</b>	Plasmaseparation						
	<b>1. Wahl</b>	Methylprednisolon						

Quelle: (20)

Abbildung 2-4: Stufentherapieschema der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

KIS: Klinisch isoliertes Syndrom; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet schubförmige Multiple Sklerose (RMS)

Wirkstoff (alphabetisch); Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Texte aus den Fachinformationen)
<b>Milde/moderate RRMS</b>	
Dimethylfumarat; Tecfidera® N07XX09	<b>Tecfidera</b> wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde) (22).
Glatirameracetat; Copaxone® L03AX13	<b>Copaxone</b> ist angezeigt zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) (wichtige Informationen über die Patientengruppe, in der die Wirksamkeit belegt wurde, siehe Abschnitt 5.1). Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS (23).
Interferon beta-1a; Avonex®; Rebif L03AB07	<b>Avonex (i. m.)</b> ist indiziert für die Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben; Avonex verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</li> <li>• Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> Avonex ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen (24).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Wirkstoff (alphabetisch); Handelsname ATC-Code</b>	<b>Anwendungsgebiet (Texte aus den Fachinformationen)</b>
	<p><b>Rebif (s. c.)</b> wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1) (25).</p>
Peginterferon beta-1a; Plegridy® L03AB13	<p><b>Plegridy</b> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (s. c.) (siehe Abschnitt 5.1) (26).</p>
Interferon beta-1b; Betaferon®; Extavia® L03AB08	<p><b>Betaferon (s. c.)</b> wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>• Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren (27).</li> </ul> <p><b>Extavia (s. c.)</b> ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>• Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren (28).</li> </ul>
Teriflunomid; Aubagio® L04AA31	<p><b>Aubagio</b> ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde (29).</p>
<b>Alternativtherapie</b>	
Azathioprin; Imurek® L04AX01	<p><b>Imurek</b> ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde (30).</p>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (alphabetisch); Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Texte aus den Fachinformationen)
<b>(Hoch-)aktive RRMS</b>	
<b>1. Wahl</b>	
Alemtuzumab; Lemtrada® L04AA34	<b>Lemtrada</b> ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (31).
Fingolimod; Gilenya® L04AA27	<b>Gilenya</b> ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit rasch fortschreitender schwerer 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 (32).</li> </ul>
Natalizumab; Tysabri® L04AA23	<b>Tysabri</b> ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT (33).</li> </ul>
<b>2. Wahl</b>	
Mitoxantron; Ralenova® L01DB07	<b>Ralenova</b> ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.  Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden (34).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (alphabetisch); Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Texte aus den Fachinformationen)
<b>In der Leitlinie nicht abgebildet</b>	
Daclizumab; Zinbryta® L04AA08	<p><b>Zinbryta</b> wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) oder</li> <li>• rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger Multipler Sklerose, für die eine Behandlung mit anderen DMTs nicht geeignet ist (35).</li> </ul>
<b>SPMS mit aufgesetzten Schüben</b>	
Interferon beta-1a; Avonex®; Rebif L03AB07	<p><b>Avonex (i. m.)</b> ist indiziert für die Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben; Avonex verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</li> <li>• Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul> <p>Avonex ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen (24).</p> <p><b>Rebif (s. c.)</b> wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1) (25).</p>
Interferon beta-1b; Betaferon®; Extavia® L03AB08	<p><b>Betaferon (s. c.)</b> wird angewendet zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> <li>• Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren (27).</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff (alphabetisch); Handelsname ATC-Code	Anwendungsgebiet (Texte aus den Fachinformationen)
	<p><b>Extavia (s. c.)</b> ist indiziert zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</li> <li>• Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.</li> </ul> <p>Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren (28).</p>
Mitoxantron; Ralenova® L01DB07	<p><b>Ralenova</b> ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.</p> <p>Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden (34).</p>
<b>In der Leitlinie nicht abgebildet</b>	
Daclizumab; Zinbryta® L04AA08	<p><b>Zinbryta</b> wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) oder</li> <li>• rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger Multipler Sklerose, für die eine Behandlung mit anderen DMTs nicht geeignet ist (35).</li> </ul>
<p>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; d. h.: Das heißt; DMT: Krankheitsmodifizierenden Therapie; EDSS: Expanded Disability Status Scale; i. m.: Intramuskulär, MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; RMS: Schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel</p>	

**Milde/moderate RRMS**

**Dimethylfumarat:** Dimethylfumarat ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Fumarate. Die therapeutische Wirkung bei Multipler Sklerose ist auf die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transtranskriptionsweg zurückzuführen. Dimethylfumarat und der Hauptmetabolit Monomethylfumarat vermindern die Immunzellaktivierung und nachfolgende Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine (22).

**Glatirameracetat:** Glatirameracetat ist ein synthetisch hergestelltes Polypeptid, das dem Myelin Basic Protein (MBP) ähnelnd aus den Aminosäuren L-Alanine, L-Lysin, L-Glutaminsäure und L-Tyrosin zusammengesetzt ist (36). Es wird angenommen, dass die immunmodulatorische Wirkung von Glatirameracetat darauf zurückzuführen ist, dass es wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert (23).

**Interferon beta-1a und 1b:** Beta-Interferone sind natürlich vorkommende Glykoproteine, die zur Familie der Zytokine gehören und eine antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Wirkung haben. Die erhältlichen Präparate unterscheiden sich in ihrer Applikationsform intramuskulär bzw. subkutan. Darüber hinaus wird anhand ihrer Herstellungsart nach Interferon beta-1a (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters, CHO-Zellen) und Interferon beta-1b (E. coli) differenziert. Der Wirkmechanismus der Beta-Interferone bei Multipler Sklerose wird noch untersucht. Beta-Interferone binden an spezifische Rezeptoren der Zelloberflächen und induzieren eine Reihe von Signalkaskaden (24).

**Peginterferon beta-1a:** Bei Peginterferon beta-1a handelt sich um Interferon beta-1a, das mit einem O-2-Methyl-propionaldehyd-Linker an ein lineares Methoxypolyethylenglykol konjugiert ist. Die pharmakologischen Eigenschaften von Peginterferon beta-1a entsprechen denen von Interferon beta-1a. Der Wirkmechanismus der Beta-Interferone bei Multipler Sklerose wird noch untersucht. Beta-Interferone binden an spezifische Rezeptoren der Zelloberflächen und induzieren eine Reihe von Signalkaskaden (26).

**Teriflunomid:** Teriflunomid ist ein Pyrimidin-Synthese-Hemmer aus der Gruppe der Isoxazole. Es wirkt durch die selektive und reversible Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH), welches für die de-novo-Pyrimidin-Synthese erforderlich ist. Dadurch wird die Aktivierung und Proliferation der Lymphozyten gehemmt. Die therapeutische Wirkung von Teriflunomid bei der Multiplen Sklerose wird daher durch die Reduktion aktivierter Lymphozyten vermittelt (29).

### Alternativtherapie

**Azathioprin:** Bei Azathioprin handelt es sich um ein Nitromidazol-Derivat des 6-Mercaptopurins, welches nach zellulärer Aufnahme zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) umgewandelt wird und als Inhibitor der de-novo-Purin-Synthese und der Purin-Nukleotid-Umwandlung fungiert. Die Hemmung der Nukleinsäure-Synthese, die wiederum die Proliferation und Aktivierung immunkompetenter B- und T-Zellen inhibiert, trägt zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels bei (30).

**(Hoch-)aktive RRMS**

**Alemtuzumab:** Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das auf der Zelloberfläche befindliche 21- bis 28-kDa-Glykoprotein CD52 gerichtet ist. Dieses Antigen ist in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in geringen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorhanden. Die Interaktion mit dem Antigen induziert eine antikörperabhängige, zellvermittelte Lyse der Lymphozyten. Der genaue Wirkmechanismus bei Multipler Sklerose ist noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass die Immunmodulation durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten vermittelt wird (31).

**Fingolimod:** Fingolimod ist ein funktioneller Antagonist der S1P-Rezeptoren. Es wird nach der Aufnahme in vivo in die aktive Form Fingolimod-Phosphat umgewandelt. Dieses Molekül besitzt die Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und bindet an den Sphingosin-1-Phosphat (S1P-)Rezeptor 1, der sowohl von Lymphozyten als auch Zellen des ZNS exprimiert wird. Fingolimod-Phosphat verhindert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten ins Blut, wodurch die Infiltration pathogener Lymphozyten in das ZNS reduziert wird (32).

**Natalizumab:** Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti- $\alpha$ 4-Integrin-Antikörper, der an die  $\alpha$ 4-Untereinheit von humanen Integrinen bindet. Diese werden im hohen Maß auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert. Die Bindung von Natalizumab an das Integrin verhindert die Wechselwirkung mit dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1), dem Liganden Osteopontin und der CS-1 Domäne von Fibronectin. Dies unterbindet die transendotheliale Migration inflammatorischer Zellen in das Parenchymgewebe des Gehirns und verhindert dadurch die Autoimmunreaktion, die zum Krankheitsschub führt (33).

2. Wahl

**Mitoxantron:** Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion, welches als starkes, nicht selektives Immunsuppressivum wirkt. Der Mechanismus der therapeutischen Wirksamkeit von Mitoxantron bei Multipler Sklerose ist noch nicht gänzlich geklärt. Es führt zu einer verminderten CD4-Zellvermittelten Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen, einer verringerten Antikörperproduktion der B-Zellen und einer reduzierten Makrophagenbedingten Myelin-Zerstörung (34).

In der Leitlinie nicht abgebildet

**Daclizumab:** Daclizumab ist ein humanisierter Immunglobulin (Ig) G1-Antikörper, der eine antagonistische Wirkung auf den Interleukin-2 Rezeptor (IL-2R $\alpha$ ) hat. Durch die Bindung an CD25 (IL-2R $\alpha$ ) verhindert der Antikörper die Interaktion des Rezeptors mit Interleukin-2 (IL-2) und ändert somit die biologische Aktivität des Rezeptors, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Dies führt zu einem selektiven Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und zur Expansion der immunregulatorischen natürlichen Killerzellen (NK), die selektiv aktivierte T-Zellen reduzieren (35). Es wird angenommen, dass diese Immunmodulation in Zusammenhang steht mit der Wirkung von Daclizumab bei der Multiplen Sklerose.

**SPMS mit aufgesetzten Schüben**

**Interferon beta-1a und 1b:** Beta-Interferone sind natürlich vorkommende Glykoproteine, die zur Familie der Zytokine gehören und eine antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Wirkung haben. Die erhältlichen Präparate unterscheiden sich in ihrer Applikationsform intramuskulär bzw. subkutan. Darüber hinaus wird anhand ihrer Herstellungsart nach Interferon beta-1a (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters, CHO-Zellen) und Interferon beta-1b (E. coli) differenziert. Der Wirkmechanismus der Beta-Interferone bei Multipler Sklerose wird noch untersucht. Beta-Interferone binden an spezifische Rezeptoren der Zelloberflächen und induzieren eine Reihe von Signalkaskaden (24).

**Mitoxantron:** Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion, welches als starkes, nicht selektives Immunsuppressivum wirkt. Der Mechanismus der therapeutischen Wirksamkeit von Mitoxantron bei Multipler Sklerose ist noch nicht gänzlich geklärt. Es führt zu einer verminderten CD4-Zellvermittelten Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen, einer verringerten Antikörperproduktion der B-Zellen und einer reduzierten Makrophagenbedingten Myelin-Zerstörung (34).

In der Leitlinie nicht abgebildet

**Daclizumab:** Daclizumab ist ein humanisierter IgG1-Antikörper, der eine antagonistische Wirkung auf den IL-2R $\alpha$  hat. Durch die Bindung an CD25 (IL-2R $\alpha$ ) verhindert der Antikörper die Interaktion des Rezeptors mit IL-2 und ändert somit die biologische Aktivität des Rezeptors, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Dies führt zu einem selektiven Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und zur Expansion der immunregulatorischen natürlichen Killerzellen, die selektiv aktivierte T-Zellen reduzieren (35). Es wird angenommen, dass diese Immunmodulation in Zusammenhang steht mit der Wirkung von Daclizumab bei der Multiplen Sklerose.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
MAVENCLAD <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (siehe Abschnitt 5.1) <sup>b</sup> .	nein	22.08.2017	A, B, C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  b: Fachinformation Abschnitt 5.1:</p> <p>Post-hoc-Subgruppen-Analysen zur Wirksamkeit wurden bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität durchgeführt, die mit oralem Cladribin in der empfohlenen kumulativen Dosis von 3,5 mg/kg behandelt wurden. Darunter waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer T1-Gd+-Läsion bzw. 9 oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen DMDs,</li> <li>- Patienten mit 2 Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer DMD behandelt wurden oder nicht.</li> </ul> <p>Bzw.: Beziehungsweise; DMD: Disease-modifying Drug; Gd+: Gadolinium-anreichernd; inkl.: Inklusive; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MS: Multiple Sklerose</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von MAVENCLAD<sup>®</sup> entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) entnommen (1).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Cladribin in Abschnitt 2.1 erfolgte auf Basis des Fachinformationstextes von MAVENCLAD<sup>®</sup> (1). Außerdem wurde auf Übersichtsarbeiten und relevante Publikationen aus einer nicht-systematischen Suche zurückgegriffen.

Die Angaben zu den Wirkmechanismen der weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe wurden den zugehörigen Fachinformationen entnommen (22-35). Diese wurden von der Datenquelle <http://www.fachinfo.de> bezogen.

Die Information aus Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2 des vorliegenden Moduls entstammt der Fachinformation von MAVENCLAD<sup>®</sup> (1).

Von der WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology wurde vorläufig ein neuer ATC-Code zugeteilt (37). Diese Information wurde in Abschnitt 2.1.1 eingefügt.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
2. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992;340(8825):952-6.
3. Bartosik-Psujek H, Belniak E, Mitosek-Szewczyk K, Dobosz B, Stelmasiak Z. Interleukin-8 and RANTES levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) treated with cladribine. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(6):390-2.
4. Janiec K, Wajgt A, Kondera-Anasz Z. Effect of immunosuppressive cladribine treatment on serum leucocytes system in two-year clinical trial in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Med Sci Monit*. 2001;7(1):93-8.
5. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clinical pharmacokinetics*. 1997;32(2):120-31.
6. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35.
7. Carson DA, Wasson DB, Taetle R, Yu A. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*. 1983;62(4):737-43.
8. Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Kipps TJ, Carson DA. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993;81(3):597-601.
9. Lotfi K, Juliusson G, Albertioni F. Pharmacological basis for cladribine resistance. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(10):1705-12.
10. Saven A, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine: a newer purine analog active in the treatment of indolent lymphoid malignancies. *Ann Intern Med*. 1994;120(9):784-91.
11. Arner ES, Flygar M, Bohman C, Wallstrom B, Eriksson S. Deoxycytidine kinase is constitutively expressed in human lymphocytes: consequences for compartmentation effects, unscheduled DNA synthesis, and viral replication in resting cells. *Exp Cell Res*. 1988;178(2):335-42.
12. Carson DA, Seto S, Wasson DB, Carrera CJ. DNA strand breaks, NAD metabolism, and programmed cell death. *Exp Cell Res*. 1986;164(2):273-81.
13. Marzo I, Perez-Galan P, Giraldo P, Rubio-Felix D, Anel A, Naval J. Cladribine induces apoptosis in human leukaemia cells by caspase-dependent and -independent pathways acting on mitochondria. *Biochem J*. 2001;359(Pt 3):537-46.
14. Hentosh P, Grippo P. Template 2-chloro-2'-deoxyadenosine monophosphate inhibits in vitro DNA synthesis. *Mol Pharmacol*. 1994;45(5):955-61.
15. Leoni LM, Chao Q, Cottam HB, Genini D, Rosenbach M, Carrera CJ, et al. Induction of an apoptotic program in cell-free extracts by 2-chloro-2'-deoxyadenosine 5'-triphosphate and cytochrome c. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9567-71.
16. Genini D, Budihardjo I, Plunkett W, Wang X, Carrera CJ, Cottam HB, et al. Nucleotide requirements for the in vitro activation of the apoptosis protein-activating factor-1-mediated caspase pathway. *J Biol Chem*. 2000;275(1):29-34.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Rieckmann P, Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rammohan K, Soelberg-Sørensen P, et al. EFFECTS OF CLADRIBINE TABLETS ON PERIPHERAL LYMPHOCYTE SUBTYPES IMPLICATED IN MULTIPLE SCLEROSIS IMMUNOPATHOGENESIS: SURFACE MARKER ANALYSIS FOR A SUBSET OF PATIENTS FROM THE 96-WEEK, PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLARITY STUDY. 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany, 9–12 September 2009.
18. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis- Supplemental Material. N Engl J Med. 2010;362(5):416-26.
19. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017;4(4):e360.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien für Diagnostik und Therapien in der Neurologie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Entwicklungsstufe S2e. Stand: 21.08.2015. 2015.
21. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. Drugs. 2015;75(9):947-77.
22. BIOGEN IDEC Ltd. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
23. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Dezember 2016. 2016.
24. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
25. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Juli 2015. 2015.
26. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Plegridy® 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
27. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
28. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Extavia®. Stand der Information: Dezember 2015. 2015.
29. sanofi-aventis groupe. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
30. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Imurek®. Stand der Information: Dezember 2013. 2013.
31. Genzyme Therapeutics Ltd. Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2016. 2016.
32. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Gilenya®. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
33. Biogen Idec Limited. Fachinformation Tysabri® 300 mg. Stand der Information: Februar 2017. 2017.
34. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml. Stand der Information: Januar 2008. 2008.
35. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Juli 2017. 2017.

36. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R, Sela M. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. Eur J Immunol. 1971;1(4):242-8.
37. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Additional ATC code for cladribine. 2017.