

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

*Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)*

Merck Serono GmbH

**Modul 3B**

*Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender  
Multipler Sklerose (RRMS) mit Vorbehandlung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	122
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	124
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	126
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	128
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	128
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	135
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	135
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	135
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	142
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	142
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	142

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien.....	12
Tabelle 3-2: Revidierte McDonald-Kriterien (2010) zur Diagnose von Multipler Sklerose ...	20
Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren.....	21
Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Epidemiologie der MS .....	30
Tabelle 3-5: Internationale statistische Klassifikation nach ICD-10-GM.....	33
Tabelle 3-6: Übersicht der identifizierten Studien zur Prävalenz der MS-Verlaufsformen.....	37
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Anzahl Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland in den nächsten fünf Jahren.....	38
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS.....	39
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl erwachsener vorbehandelter GKV-Patienten mit hochaktiver RRMS .....	40
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-14: Körpergewichtabhängige Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche.....	63
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	92
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	95
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	102
Tabelle 3-20: 4-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	121
Tabelle 3-21: Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche.....	129

Tabelle 3-22: Anzahl Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Tag..... 129  
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 136  
Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten ... 139

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stufentherapieschema der DGN .....	23
Abbildung 3-2: Prävalenz der Multiplen Sklerose in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht .....	31
Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Prävalenz der hochaktiven RRMS .....	32
Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus von Cladribin-Tabletten bei Erwachsenen ab 50 kg Körpergewicht .....	55

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ALC	Absolute lymphocyte count
ADEM	Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Index
AVP	Apothekenverkaufspreis
AVWG	Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BEK	Barmer Ersatzkasse
BVA	Bundesversicherungsamt
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CBC	Complete Blood Count [großes Blutbild]
CD	Cluster of Differentiation
CNT	Concentrative Nucleotide Transporter
DDD	Defined Daily Dose [definierte Tagesdosis]
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
d. h.	Das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ENT	Equilibrative Nucleotide Transporter
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
et al.	Et alii [und andere]
etc.	Et cetera
exkl.	Exklusive

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd+	Gadolinium-anreichernd
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Herstellerabgabepreis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i. d. R	In der Regel
I. E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
i. m.	Intramuskulär
inkl.	Inklusive
IU	International Unit
J.	Jahr
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KV	Kassenärztliche Vereinigung
Max.	Maximum
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minimum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mind.	Mindestens
Mio.	Million
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n. e.	Nicht ermittelbar
o. ä.	Oder ähnliches
o. n. A.	Ohne nähere Angabe
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post-Authorization Safety Study
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
P-gp	P-Glykoprotein
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [schubförmige Multiple Sklerose]
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [schubförmig-remittierende Multiple Sklerose]
RSAV	Risikostrukturausgleichs-Verordnung
S.	Seite
s. c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class [Systemorganklasse]
sog.	Sogenannte
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
St.	Stück
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	Versus
vsl.	Voraussichtlich
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WIdO	Wissenschaftlichen Institut der AOK
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

MAVENCLAD<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde (1). Die schubförmige Multiple Sklerose beinhaltet sowohl die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) als auch die sekundär progrediente Multiple Sklerose mit Schüben (SPMS) (2). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Gruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose weiter untergliedert in Patienten, die bereits mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden und solche, die bisher noch keine solche Therapie erhalten haben.

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf Patienten, die trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (im Folgenden vorbehandelte Patienten genannt) eine hochaktive, schubförmig-remittierend verlaufende MS aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung wurden vom G-BA für diese Patientengruppe Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung) empfohlen.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 01.06.2017 hat unter der Vorgangsnummer 2017-B-053 ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA stattgefunden (3). Der G-BA leitet aus der Zulassung von MAVENCLAD<sup>®</sup> drei Teilpopulationen ab, für die jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie empfohlen wurde. Die Teilpopulationen sind unter der Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

Population	Kodierung im Dossier	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<u>Nicht-vorbehandelte</u> RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	A	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat
<u>Vorbehandelte</u> RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	B	<u>Fingolimod</u> oder Alemtuzumab oder Natalizumab oder Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat)
Patienten mit SPMS mit aufgesetzten Schüben	C	Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b
RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose		

Merck Serono hat als zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität Fingolimod ausgewählt und folgt somit der Empfehlung des G-BA.

Darüber hinaus ist mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (4).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs und der Fachinformation von MAVENCLAD®.

**3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
4. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Juli 2017. 2017.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Multiplen Sklerose**

Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche, meist progredient verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der daraus resultierende Verlust der Nervenfasern ist selten vollständig reversibel und ist mit bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der Betroffenen verbunden. Pathologisch ist die Erkrankung durch multiple demyelinisierende Läsionen charakterisiert. Sie entstehen durch eine Infiltration von Immunzellen über eine gestörte Bluthirnschranke ins ZNS. Die infiltrierten Immunzellen rufen anschließend die Entzündungsreaktion hervor und bedingen so den Abbau der körpereigenen Nervenscheiden (Demyelinisierung) in Gehirn und Rückenmark. An dieser Autoimmunreaktion sind unterschiedliche Komponenten des Immunsystems wie Cluster of Differentiation (CD) 8- und CD4-positive T-Zellen sowie B-Zellen beteiligt (1).

#### Ätiologie

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist noch nicht vollständig geklärt. Die Dysregulation des Immunsystems basiert vermutlich sowohl auf genetischen Faktoren als auch auf Umwelteinflüssen (2-5). Obwohl es sich bei der Multiplen Sklerose nicht um eine erbliche Erkrankung handelt, wurden eine Reihe Genloci als Risikofaktoren identifiziert, zu denen auch das Allel Human Leukocyte Antigen (HLA) DR15/DQ16 vom Major Histocompatibility Complex (MHC) zählt (6, 7). Darüber hinaus wurden Allele der Gene für den Interleukin-2 Rezeptor alpha und den Interleukin-7 Rezeptor alpha als vererbare Risikofaktoren beschrieben (7, 8).

Ein Vitamin D-Mangel, eine hohe Kochsalzzufuhr, Infektionen mit verschiedenen Erregern wie beispielsweise dem Epstein-Barr Virus und Rauchen zählen zu den Einflüssen, die als starke Risikofaktoren für Multiple Sklerose angesehen werden (2, 3, 5). Es ist beschrieben, dass die Prävalenz der Multiplen Sklerose mit der geographischen Entfernung vom Äquator (9, 10) aufgrund der geringeren Sonnenexposition und des damit verbundenen niedrigeren Vitamin D-Levels zunimmt (3, 11, 12).

## Epidemiologie

Epidemiologische Daten der Multiplen Sklerose zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen erkranken häufiger an Multipler Sklerose als Männer (Verhältnis 3:1) (10, 13). Eine Auswertung der Daten des deutschen MS-Registers durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) zeigte, dass der Anteil erkrankter Frauen im März 2017 bei 70,8 % lag (13). Die Inzidenz hat in den letzten Jahrzehnten unter Frauen besonders stark zugenommen (2,3 - 3,5:1) (14, 15). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt aktuell bei 32,9 Jahren. Aus einer Analyse von Abrechnungsdaten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) geht hervor, dass im Jahr 2010 das mittlere Alter von Patienten mit Multipler Sklerose 49,4 Jahre betrug (16). Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe 45 bis 49 Jahre ermittelt. In den Altersgruppen ab 50 Jahren nimmt die Zahl der Diagnosen ab (16). Die Erkrankung hat demzufolge eine große arbeits- und sozialmedizinische Bedeutung, weil sie hauptsächlich Patienten und Angehörige in einem Lebensabschnitt betrifft, in dem die berufliche Entwicklung und die Familienplanung eine wichtige Rolle spielen.

## Symptome

Multiple Sklerose besitzt kein einheitliches klinisches Erscheinungsbild. Der morphologische Charakter und die Verteilung der Läsionen im ZNS entscheiden maßgeblich über Art und Ausmaß der Symptome. Die mit einer Multiplen Sklerose assoziierten Symptome lassen sich in neuropsychologische Symptome (kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue und Depression), motorische Symptome und Einschränkungen der Mobilität (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie und Tremor), Sensibilitätsstörungen und Schmerzen, Störungen der Blasen- und Darmfunktion sowie Störungen der Sexualität einteilen (17). Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen oder eine Abnahme von Gedächtnisleistungen treten bereits in den frühen Erkrankungsphasen mit minimaler klinischer Einschränkung auf (18, 19). Es besteht eine Korrelation zu MS-typischen morphologischen Veränderungen im ZNS (19). Eines der häufigsten neurologischen Begleitsymptome ist die Depression (20). Patienten mit krankheitsbedingten kognitiven Beeinträchtigungen sind häufiger von Depressionen betroffen als MS-Patienten ohne Beeinträchtigung (21, 22).

Eine ausgeprägte funktionelle Einschränkung erfahren Patienten durch die motorischen Symptome und Schmerzen, die mit der Krankheitsdauer zunehmen. Zusammen mit dem fortschreitenden Grad der Behinderung und den remittierenden Krankheitsschüben tragen die kognitiven Symptome zu einer schwerwiegenden Minderung der Lebensqualität der Betroffenen bei (20). Patienten mit erkrankungsbedingter schwerer kognitiver Beeinträchtigung sind mit höherer Wahrscheinlichkeit arbeitsunfähig, benötigen Unterstützung im Alltag und erfahren eine Einschränkung der sozialen Funktionen (23, 24). Gleiches gilt für Patienten mit fortgeschrittenem Behinderungsgrad, der international standardmäßig mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) quantifiziert wird (25). Eine Auswertung des deutschen MS-Registers ergab, dass im Jahr 2008 der EDSS-Wert im Median 3,5 betrug (26). In der untersuchten Patientenpopulation waren lediglich 27,9 % der Patienten noch voll berufstätig. 39,4 % waren vorzeitig berentet und 6 % arbeitslos gemeldet. Mit steigender physischer Behinderung nahm der Anteil Patienten mit einer vorzeitigen Berentung zu (26, 27).

### Krankheitsverlauf

Entsprechend der klinischen Ausprägung wird die Multiple Sklerose in vier verschiedene Verlaufsformen unterteilt, wobei bildgebende Verfahren zur Diagnosesicherung, bei akutem Schub sowie in der Therapiekontrolle unterstützend eingesetzt werden (28):

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS),
- die primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS),
- die sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS),
- die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS – Relapsing-remitting MS).

Das **klinisch isolierte Syndrom** bezeichnet das erstmalige Auftreten klinischer Symptome verbunden mit dem Nachweis einer inflammatorischen Demyelinisierung. Diese erste Verlaufsform weist keine klassischen klinischen Kriterien der zeitlichen Dissemination auf (29). Für KIS-Patienten, die bereits multifokale, demyelinisierende Läsionen im Gehirn oder Rückenmark aufweisen, liegt das Risiko bei 60 bis 80 % einen zweiten Krankheitsschub zu erleiden und damit eines der Kriterien für die klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu erfüllen (30-32). Anhand der aktualisierten McDonald-Kriterien (Tabelle 3-2) ist die gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose auch bei einem einzelnen klinischen Schub möglich, sofern sich aus den bildgebenden Untersuchungen (Magnetresonanztomographie - MRT). Hinweise auf eine in Zeit und Raum disseminierte Krankheitsaktivität ergeben (33). Das bedeutet, dass sich zur gleichen Zeit sowohl MS-typische kontrastmittelanreichernde als auch nicht-anreichernde Läsionen nachweisen lassen. Die aktualisierten McDonald-Kriterien ermöglichen so eine frühere Diagnose der MS-Erkrankung.

15 % der Patienten zeigen eine kontinuierliche Verschlechterung neurologischer Symptome, ohne dass zeitlich unabhängige Schübe auftreten. Diese Form wird als **primär progrediente Multiple Sklerose** bezeichnet und hat eine schlechtere Prognose als die anderen Verlaufsformen (34). Ein progressiver Verlauf kann sich ebenso im Verlauf einer langjährig schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose entwickeln. Dabei handelt es sich um die **sekundär progrediente Verlaufsform**, bei der die Symptome und Beschwerden kontinuierlich zunehmen. Zu Beginn kann diese noch mit, im weiteren Verlauf dann auch ohne aufgesetzte Schübe auftreten. Die Diagnose SPMS wird i. d. R. retrospektiv, basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild, gestellt. Patienten mit einer SPMS haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit RRMS. Die Schubfrequenz nimmt häufig mit zunehmender Erkrankungsdauer ab (28). Beobachtungen des natürlichen, unbehandelten Verlaufs der Multiplen Sklerose zeigen, dass die Erkrankung etwa 15 bis 29 Jahre nach Krankheitsbeginn in einen progredienten Verlauf übergeht (35, 36).

Die **schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose** ist die häufigste Verlaufsform der Multiplen Sklerose. 85 % der Patienten werden initial mit RRMS diagnostiziert (34). Diese Verlaufsform zeichnet sich durch das wiederholte Auftreten von Schüben aus. Nach heutigem Kenntnisstand sind Schübe ein Ausdruck akuter, fokaler, disseminierter und wiederkehrender Entzündungen im ZNS. Sie äußern sich klinisch durch neurologische Funktionseinschränkungen und/oder pathomorphologisch durch neue oder größer werdende Läsionen in der MRT-Bildgebung. Aus der Entzündungsreaktion resultiert ein Verlust der Nervenfasern, der bereits im Anfangsstadium morphologisch messbar ist. Allerdings können die axonalen Schäden zunächst klinisch unbemerkt bleiben, da neurologische Symptome erst auftreten, wenn ein Schwellenwert überschritten ist und die umliegenden Areale die Funktionsstörungen nicht mehr kompensieren können (4, 5, 37). Anfangs ist der Körper fähig die entzündungsbedingte Demyelinisierung der Nervenfasern teilweise durch Remyelinisierung auszugleichen, wodurch sich die Symptome eines Schubes innerhalb von sechs bis acht Wochen zurückbilden können. Die beschwerdefreien Intervalle zwischen den Schüben sind patientenindividuell unterschiedlich lang. Obwohl der Patient in diesen Phasen keine oder nur geringe neurologische Symptome aufweist, können im MRT-Befund durchaus klinisch stumme Läsionen sichtbar sein, welche die chronische Entzündung des ZNS widerspiegeln. So nimmt das Ausmaß der Gewebedegeneration, die sich durch Axonverlust und Atrophie des Hirngewebes auszeichnet, mit der Krankheitsdauer zu, auch wenn sich die Schubrate gleichzeitig verringert (38). Daher ist das Ziel der medikamentösen Behandlungen die Krankheitsaktivität zu minimieren, um so eine Verlängerung der beschwerdefreien Intervalle zu erreichen und irreversiblen Funktionsverlusten vorzubeugen. Eine frühzeitige und nachhaltige Behandlung ist erforderlich, um die Krankheitsaktivität früh im Krankheitsverlauf zu beeinflussen sowie um eine Progression über eine kritische Schwelle hinaus zu vermeiden (z. B. EDSS 3) (39-43). Die Frühtherapie beeinflusst den Krankheitsverlauf positiv (44-47).

### Pathogenese

Mit Hilfe histopathologischer und hochauflösender bildgebender Untersuchungsverfahren konnten die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Erkrankung teilweise geklärt werden. Die typischen demyelinisierenden Läsionen können im gesamten ZNS auftreten. Zur Entstehung der Läsionen tragen mehrere Prozesse bei, die die Entzündungsreaktion, Schädigung der Oligodendrozyten und Demyelinisierung, Astrogliose, Axonverlust und Remyelinisierung umfassen.

Gewöhnlich reguliert bzw. verhindert die Blut-Hirn-Schranke das Eindringen löslicher Substanzen und Leukozyten in das zentrale Nervensystem. Bei der Multiplen Sklerose allerdings ist die Infiltration von Lymphozyten ins ZNS ein früh auftretendes Ereignis. Es ist unklar, ob die Erkrankung durch bestimmte Faktoren in der Peripherie oder im ZNS ausgelöst wird.

In einem Modell wird davon ausgegangen, dass autoreaktive T-Zellen in der Peripherie beispielsweise durch molekulares Mimikry (Ähnlichkeit zwischen einem körpereigenem Protein und pathogener Erreger), Aktivierung Pathogen-spezifischer und autoreaktiver T-Zellen während einer Infektion oder durch Koexpression des T-Zellrezeptors mit unterschiedlicher Spezifität aktiviert werden (48-51). Diese migrieren zusammen mit aktivierten B-Zellen und Monozyten ins ZNS.

Bei frühen Läsionen bilden Makrophagen und CD8+ T-Zellen den größten Anteil der infiltrierenden Zellen. Zu einem geringeren Anteil sind CD4+ T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen nachweisbar (4). Als zentraler Auslöser der Entzündungsreaktion werden autoreaktive CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie TH17-Zellen angesehen (52, 53). TH17-Zellen inhibieren im Speziellen durch die Ausschüttung von Interleukin-17 (IL-17) und IL-20 die endothelialen Zell-Zell-Kontakte (54). Die daraus resultierende erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke geht mit der Initiierung der pathologischen Kaskade, bestehend aus Entzündung, perivaskulärer Zellinfiltration und Schädigung von Neuronen und Gliazellen, einher. Mit voranschreitender Erkrankung treten diffuse Infiltrationen von T- und B-Zellen auf. Es erfolgt eine Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia. Die Autoimmunreaktion führt mehr und mehr zum Abbau des Myelins sowie Axonverlust. Dies ist mit einer zunehmenden Atrophie der grauen und weißen Substanz verbunden (55).

Um die Demyelinisierung des ZNS aufzuhalten und somit den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen zu können, müssen MS-Therapien die beschriebene pathologische Reaktionskaskade des Immunsystems durchbrechen. So reduzieren einige Präparate beispielsweise die Anzahl der CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie TH17-Zellen. Auch wenn die Autoimmunreaktion im frühen Krankheitsstadium möglicherweise ausschließlich anhand klinisch stummer Läsionen im MRT-Befund sichtbar ist, verursacht sie dennoch oftmals auch irreversible axonale Schäden. Für den Patienten ist es daher von größter Bedeutung, dass frühestmöglich eine gesicherte Diagnose gestellt und die verlaufsmodifizierende Therapie begonnen wird.

Autoreaktive T- und B-Zellen sind wesentlicher Bestandteil der Entstehung MS-typischer Entzündungsreaktion im ZNS. Cladribin-Tabletten reduzieren sowohl ruhende als auch sich-teilende Lymphozyten und bewirken damit eine schnelle und vorübergehende Reduktion von CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie CD19+ B-Zellen mit anschließender Repopulation der Lymphozyten, so nimmt man an, mit einem veränderten Muster, was sich in der nachhaltigen Wirksamkeit von Cladribin zeigt. Durch die Behandlung mit Cladribin-Tabletten wird demzufolge eine der zentralen Signalkaskaden der Erkrankung unterbrochen.

## Diagnose

Die initial auftretenden neurologischen Symptome, die den Verdacht einer Multiplen Sklerose entstehen lassen, sind sehr verschieden.

Sie können sich klinisch monofokal, multifokal, monophasisch, multiphasisch oder progressiv darstellen. Infektionen, neoplastische, kongenitale, metabolische oder vaskuläre Erkrankungen sowie idiopathische inflammatorische demyelinisierende Erkrankungen können eine ähnliche klinische Präsentation haben (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Morbus Behçet, Panarteriitis nodosa, Sjögren-Syndrom, Neurosarkoidose, Neuroborreliose). Da es für die Diagnose der Multiplen Sklerose keinen spezifischen Test gibt, beruht die Diagnosestellung aktuell auf den sogenannten McDonald-Kriterien von 2010 (33) und der Zusatzdiagnostik, um sowohl die klinische als auch die laborgestützte (paraklinische) Symptomatik zu erfassen und die Erkrankung gegenüber anderen Erkrankungen des ZNS abgrenzen zu können. Insbesondere die Erfassung von Läsionen über MRT-Untersuchungen spielt hierbei eine wichtige Rolle (siehe nachfolgend).

Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die zeitliche und räumliche Dissemination gelegt werden (56). Liquoruntersuchungen und elektrophysiologische Verfahren (evozierte Potenziale) können Aufschluss über Entzündungsmarker und den Immunglobulin-Index bzw. klinisch stumme Läsionen im Hirnstamm, visuellen System oder Rückenmark geben. Die Diagnose der Multiple Sklerose erfolgt seit 2001 basierend auf den McDonald-Kriterien (57) durch eine Kombination aus klinischer Symptomatik und bildgebenden Verfahren. MRT-Untersuchungen sind in den letzten Jahren zum wichtigsten Bestandteil der Diagnostik der Multiplen Sklerose geworden. Insbesondere die Diagnose der schubfreien, primär progredienten Multiplen Sklerose wird dadurch erleichtert. Die McDonald-Kriterien wurden auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Jahren 2005 und 2010 aktualisiert. Diese revidierten McDonald-Kriterien von 2010 erlauben eine frühzeitige, klinisch gesicherte Diagnose bereits nach einem ersten Krankheitsschub, wenn weitere Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem vorliegen und sich Veränderungen, die für die Multiple Sklerose typisch sind, im MRT zeigen (33). Für die gesicherte Diagnose entfällt somit die Notwendigkeit eines zweiten schubförmigen Ereignisses durch eine positive MRT-Untersuchung und stützende Laborparameter. Eine frühzeitige Diagnose ist für den Patienten von großer Bedeutung, weil sie zum einen die sehr belastende Zeit der Ungewissheit verringert, aber vor allem einen raschen Behandlungsbeginn ermöglicht. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn wirkt sich günstig auf Behandlungsverlauf und Prognose aus (33).

Tabelle 3-2: Revidierte McDonald-Kriterien (2010) zur Diagnose von Multipler Sklerose

Klinische Symptomatik	Weitere erforderliche Kriterien
≥ 2 Schübe <sup>a</sup> , ≥ 2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen + Evidenz für ein vorausgegangenes Schubereignis	Keine
≥ 2 Schübe <sup>a</sup> , eine objektivierbar nachgewiesene Läsion	Räumliche Disseminierung, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 T2-Läsionen in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS,</li> <li>• Oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht wurde.</li> </ul>
1 Schub <sup>a</sup> , ≥ 2 objektivierbar nachgewiesene Läsionen	Zeitliche Disseminierung, Nachweis durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen,</li> <li>• oder neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) im bei Nachfolge MRT Zeit-unabhängig gegenüber dem Baseline-Scan</li> <li>• oder Abwarten eines weiteren Schubes</li> </ul>
1 Schub <sup>a</sup> , eine objektivierbar nachgewiesene Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	Räumliche Disseminierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 T2-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS,</li> <li>• oder Abwarten eines weiteren Schubes, der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation verursacht wurde und</li> </ul> Zeitliche Disseminierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen</li> <li>• oder neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion(en) im bei Nachfolge MRT Zeit-unabhängig gegenüber dem Baseline-Scan,</li> <li>• oder Abwarten eines weiteren Schubes.</li> </ul>
Schleichende neurologische Progression (PPMS)	Kontinuierliche klinische Progression über ein Jahr (retrospektiv/ prospektiv) Zutreffen von zwei der folgenden drei Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 1 T2-Läsion in mind. 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS,</li> <li>• Nachweis räumlicher Disseminierung durch ≥ 2 T2-Läsion im Rückenmark,</li> <li>• oder positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden/ erhöhter IgG-Index).</li> </ul>

a: Ein Schub gemäß McDonald-Kriterien ist definiert als eine Episode neurologischer Störungen, die typisch sind für einen entzündlichen demyelinisierenden Prozess im ZNS, mindestens 24 Stunden anhalten und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet werden.

IgG: Immunglobulin G; MRT: Magnetresonanztomographie; mind.: Mindestens; MS: Multiple Sklerose; PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose; ZNS: Zentrales Nervensystem

Quelle: (33, 58)

### Prognose

Bisher sind keine direkt verwertbaren Marker verfügbar, die eine zuverlässige Aussage über die Prognose erlauben. Der Verlauf einer Multiplen Sklerose ist individuell abhängig von der räumlichen und zeitlichen Streuung der entzündlichen Läsionen im ZNS und daher sehr heterogen und schwer vorhersagbar.

Untersuchungen des natürlichen, unbehandelten Verlaufs der Multiplen Sklerose ergaben, dass bestimmte Symptome mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert sind. Als ungünstig gelten motorische oder zerebelläre Symptome, die bereits zu Krankheitsbeginn feststellbar sind, ein kurzes Intervall zwischen den ersten beiden Schüben, eine hohe Schubfrequenz sowie eine unvollständige Rückbildung nach dem Schub. Weiterhin gelten eine hohe Anzahl Läsionen im initialen MRT, eine persistierende fokale inflammatorische Aktivität im MRT, ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn und das männliche Geschlecht als prognostisch ungünstige Faktoren (Tabelle 3-3) (59-61).

Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren

Prognostisch ungünstige Faktoren	Prognostisch günstige Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe motorische oder zerebelläre Zeichen</li> <li>• Hohe initiale Schubfrequenz</li> <li>• Lange Dauer des Schubes</li> <li>• Unvollständige Rückbildung des Schubes</li> <li>• Multiple Läsionen im initialen MRT</li> <li>• Später Erkrankungsbeginn (Erkrankungsalter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltene Gehfähigkeit</li> <li>• Krankheitsbeginn im Alter &lt; 35 Jahren</li> <li>• Monosymptomatischer Beginn</li> <li>• Gute Rückbildung der Schübe</li> <li>• Kurze Dauer des Schubes</li> <li>• Ausschließlich sensible Symptome</li> </ul>
MRT: Magnetresonanztomographie Quelle: (59-61)	

### Hochaktive schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

Die Verlaufsformen der Multiplen Sklerose können, wie oben beschrieben, in die Kategorien progredient oder schubförmig eingeordnet werden. Die Kategorien liefern allerdings keine Informationen über die Krankheitsaktivität im zeitlichen Verlauf. Bisher existiert kein standardisiertes und validiertes Vorgehen zur Bestimmung und Bewertung der patientenindividuellen Krankheitsaktivität. In verschiedenen Ansätzen werden folgende Aspekte berücksichtigt: eine hohe Schubfrequenz, ein hoher Schweregrad der Schübe, eine unvollständige Rückbildung der schubbedingten Symptome und eine hohe Läsionslast im MRT (28, 62). Die Krankheitsaktivität wird dabei als mild, moderat oder hochaktiv unterteilt. Bei einem natürlichen Verlauf, ohne Behandlung der Betroffenen mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie liegt die Schubrate initial bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr und nimmt in den Folgejahren ab (38). Die Zahl der im MRT sichtbaren Läsionen kann zu Krankheitsbeginn stark variieren. Allerdings geht aus einer Langzeitstudie zum unbehandelten Krankheitsverlauf hervor, dass Betroffene mit mehr als zehn Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit nach 20 Jahren funktionelle Einschränkungen aufweisen als solche mit geringerer Läsionsanzahl (63). Die Läsionslast nimmt im Krankheitsverlauf weiterhin zu. Bei Patienten, die nach 20 Jahren eine SPMS entwickelt hatten, war die Zunahme der Läsionslast dreimal höher als bei Patienten, die weiterhin einen schubförmigen Verlauf aufwiesen (63). Das Auftreten neuer Läsionen wird, neben dem Krankheitsschub, als Indikator für eine aktive Erkrankung gewertet (28).

Im Vergleich zu Krankheitsschüben handelt es sich hierbei allerdings um das sensitivere Anzeichen der krankheitsbedingten inflammatorischen Prozesse (64). Die bildgebenden Verfahren sind mittlerweile auch für die Verlaufskontrolle der Erkrankung essentiell. Aktive Läsionen können ca. vier bis sechs Wochen im T1-gewichteten MRT als kontrastmittelanreichernde hyperintense Signale detektiert werden. Die Aufnahme des Kontrastmittels Gadolinium impliziert, dass eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vorliegt (65).

In der T2-gewichteten MRT-Untersuchung sind neue Multiple Sklerose-bedingte Läsionen aufgrund hoher Signalintensität hyperintens dargestellt. Chronische Läsionen, sind in T1-gewichteten Aufnahmen ohne Gabe von Kontrastmittel als hypointense, sogenannte schwarze Löcher, sichtbar. Diese Läsionen entstehen durch eine irreversible Zerstörung der Nervenfasern, in denen nicht nur eine Schädigung des Myelins, sondern auch der an der Reparatur beteiligten Oligodendrozyten vorliegt. Es konnte gezeigt werden, dass beides, klinische Schübe als auch eine persistierende fokale inflammatorische Aktivität im MRT, mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (60, 61). Die klinische Präsentation der Multiplen Sklerose ist zwischen den Betroffenen mitunter sehr unterschiedlich. Eine hohe Schubfrequenz und eine hohe Läsionslast können sowohl bei vorbehandelten Patienten zu beobachtet werden als auch bei solchen, die bisher keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Da die unterschiedliche Krankheitsaktivität einen Einfluss auf die Prognose hat, gibt es verschiedene Therapieansätze, die in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität gewählt werden.

### Therapie der Erkrankung

Eine sorgfältige Charakterisierung des klinischen Phänotyps und des Krankheitsverlaufs der Multiplen Sklerose ist die Voraussetzung für die individuelle Entscheidung, welche Therapie für den Patienten angemessen ist. Mit dem wachsenden Verständnis der Erkrankung und ihrer Pathologie wurden zusätzlich zu den reinen klinischen Symptomen bildgebende Verfahren zur Verlaufsbeschreibung hinzugezogen. Als wichtigste Therapieziele gelten, eine Linderung der Symptome und die Reduktion der Krankheitsaktivität, um die Behinderungsprogression zu verlangsamen bzw. aufzuhalten.

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose unterscheidet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zwischen der Therapie eines akuten Schubes und der verlaufsmodifizierenden Therapie (20). Kortison wird zur Linderung eines akuten Schubes verwendet. Es zeigt allerdings keinen deutlichen Effekt auf den langfristigen Verlauf der Erkrankung und wird somit nur kurzzeitig unterstützend verwendet (66).

Die derzeit verfügbaren Optionen zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der Multiplen Sklerose umfassen verschiedene Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (siehe Modul 2). Dazu zählen B- und T-Zell-orientierte Immuntherapien, Zytokin-basierte Immuntherapien und Therapien, die einen Einfluss auf die Adhäsion, die Chemotaxis oder Migration bzw. Aktivierung der Proliferation von Immunzellen ausüben. Gleichzeitig stehen verschiedene Applikationsformen und -frequenzen zur Verfügung.

Beta-Interferone (1995/1998) und Glatirameracetat (2004) wurden als erste Präparate für die Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen und gelten als Goldstandard in der Basistherapie der RRMS (20). Der Vergleich der bisher zugelassenen Therapeutika zur Behandlung der RRMS zeigt Unterschiede im Hinblick auf die Reduktion von Schubrate und Läsionslast (67, 68).

Zudem weisen Beta-Interferone und Glatirameracetat eine milde bis mittlere Wirkung auf und reduzieren die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo um 30 bis 40 % (69-74). Auch den neueren Wirkstoffen Dimethylfumarat und Teriflunomid wird mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo um 30 bis 50 % eine mittlere Effektivität zugeschrieben (75-77). Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab reduzieren im Vergleich zu Placebo die jährliche Schubrate bei einer aktiven bzw. hochaktiven Erkrankung um bis zu 69 % (68) haben jedoch ein von den Basistherapeutika abweichendes Sicherheitsprofil. Da eine hohe Schubfrequenz und eine persistierende fokale inflammatorische Aktivität im MRT mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression und insgesamt mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (60, 61), sollte bei der Wahl der Therapie die individuelle Krankheitsaktivität berücksichtigt werden. Für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität sollten die zugelassenen Wirkstoffe in Abhängigkeit von ihrem Sicherheitsprofil bevorzugt werden, die eine höhere Effizienz bezüglich Schubreduktion und Beeinflussung der Behinderungsprogression aufweisen (78).

Die Therapieempfehlungen in den Leitlinien der DGN und Association of British Neurologists werden ebenfalls abhängig von der Krankheitsaktivität ausgesprochen (20, 78). Im Stufentherapieschema der DGN (Abbildung 3-1) wird bei einer hohen Krankheitsaktivität eine Therapie mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab empfohlen (20). Eine Aufteilung nach vortherapierten Patienten oder nicht-vorbehandelten Patienten erfolgt hierbei nicht.

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)
Schub-therapie	2. Wahl	Plasmaseparation					
	1. Wahl	Methylprednisolon					

Quelle: modifiziert nach (20)

Abbildung 3-1: Stufentherapieschema der DGN

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

Da eine hohe Schubfrequenz und Läsionslast sowohl bei therapieäiven Patienten als auch bei Patienten unter Therapie auftreten können, sollte diese Empfehlung unabhängig von der Vortherapie des Patienten umgesetzt werden.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Gemäß Fachinformation werden Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig Multipler Sklerose.

Eine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität ist aus den gültigen international anerkannten Leitlinien bisher nicht verfügbar. Im Zulassungsverfahren von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) wurden verschiedene Definitionen einer hochaktiven Multiplen Sklerose mit der EMA diskutiert. Dabei fand folgende Definition Eingang in die Fachinformation (5.1):

- Patienten mit einem Schub im vorausgegangenen Jahr und mindestens einer T1-Gd+-Läsion bzw. neun oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien,
- Patienten mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden oder nicht.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Therapeutischer Bedarf**

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 32,9 Jahren ist Multiple Sklerose nicht nur eine der häufigsten Krankheiten des Nervensystems junger Erwachsener (13), sondern tritt auch in der produktivsten Lebensphase eines Menschen auf. Die berufliche Karriere und Familienplanung spielen in diesem Lebensabschnitt eine wichtige Rolle. Für Betroffene stellen der unvorhersehbare und fortschreitende Verlauf der bisher unheilbaren Erkrankung, eine mögliche mangelnde Wirksamkeit der Therapeutika und die auftretenden Nebenwirkungen medikamentöser Therapien eine große Belastung dar. Hinzu kommt, dass während eines akuten Schubes ausgeprägte neurologische Beeinträchtigungen auftreten können, die mitunter einen schwerwiegenden Einschnitt in das tägliche Leben bedeuten. Die häufigsten initial auftretenden Symptome der Erkrankung sind Fatigue, Sehstörungen, Empfindungsstörungen, Taubheitsgefühl, Lähmungserscheinungen, Blasenstörungen und Unsicherheiten beim Gehen oder Greifen (20).

Diese neurologischen Symptome sind im frühen Krankheitsverlauf teils voll reversibel, so dass es zu Beginn der Erkrankung beschwerdefreie Phasen gibt, in denen die Einschränkungen minimal erscheinen. Allerdings kann ein Schub mit unvollständiger Erholung zu einem deutlichen Anteil an Rückfällen führen, die bei 42 bis 49 % der Rückfälle zur Behinderungsprogression um 0,5 Punktwerte auf der EDSS, und bei jedem dritten Patienten (28 bis 33 %) um mindestens einen Punktwert auf der EDSS führen (79, 80).

Die damit zunächst vorübergehend auftretenden Beeinträchtigungen entwickeln sich zu persistierenden Beeinträchtigungen und gehen mit einer starken Minderung der Lebensqualität des Patienten einher. Der Verlust von Beweglichkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit, Depressionen, Angstzustände und Schmerzen resultieren in vielen Fällen in der Arbeitsunfähigkeit (26). Ebenso werden das Ausüben von Freizeitaktivitäten und der normalen Rollenfunktion im sozialen Umfeld stark erschwert (81). Frühe Studien zum natürlichen Verlauf der Multiplen Sklerose zeigten, dass Patienten ohne Behandlung nach etwa 15 Jahren eine deutliche Funktionseinschränkung (EDSS = 6) aufwiesen. Diese macht die normale tägliche Aktivität unmöglich und schränkt die Mobilität soweit ein, dass Betroffene nicht in der Lage sind, 100 m ohne Hilfe (Stock o. ä.) zu gehen (34, 82-84). In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Patienten mit Multipler Sklerose unter Behandlung wurde für 10,7 % der beobachteten Patienten nach 16,8 Jahren ein EDSS  $\geq$  6 festgestellt (85). Letztendlich kann die Multiple Sklerose zur vollkommenen Unselbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit der Patienten führen. Schon bei MS-Patienten mit einem EDSS unter 6 werden die durchschnittlichen Kosten pro Schub mit 2.468 € angegeben (86). Es ist davon auszugehen, dass bei steigender Pflegebedürftigkeit (verbunden durch einen Anstieg in der EDSS) höhere Kosten für das Gesundheitssystem anfallen. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit Multipler Sklerose eine erhöhte Sterblichkeit auf. Die Lebenserwartung liegt durchschnittlich 7 bis 14 Jahre unter der allgemeinen Lebenserwartung, wobei diese keine Abhängigkeit von der Verlaufsform aufweist (87). Dabei werden 45 bis 75 % der Todesfälle der Krankheit und ihren assoziierten Komplikationen zugeschrieben. Allerdings weisen Multiple Sklerose Patienten ein erhöhtes Suizidrisiko auf (87). In diesem Zusammenhang stellt die hohe Prävalenz der Depression wahrscheinlich einen bedeutenden Risikofaktor dar (88). Aus Langzeitstudien geht hervor, dass eine Therapie von Multiple Sklerose-Patienten mit Interferon beta-1b die Mortalität reduziert (89).

Den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit RRMS abzudecken, bedeutet die Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität (gemessen an Schüben und Behinderungsprogression) zu erreichen. Autoimmune T- und B-Zellen werden reduziert, um die Entzündungsaktivität im ZNS und so die damit verbundene Demyelinisierung zu verhindern. Durch die Reduktion der Krankheitsaktivität kann nicht nur eine Verlängerung der beschwerdefreien Zeit erreicht, sondern insbesondere auch die Behinderungsprogression verlangsamt werden und der Zeitpunkt der eintretenden Pflegebedürftigkeit verzögert wird. Damit bleibt gleichzeitig die Lebensqualität des Patienten erhalten. Wenn die Zahl der Hospitalisierungen gesenkt werden kann, ist dies für den Patienten relevant und wirkt sich positiv auf die Therapiekosten aus.

Da es sich bei der RRMS um eine chronische Erkrankung handelt, ist der Patient von einer dauerhaften Therapie abhängig. Die Belastung durch eine Therapie sollte daher so gering wie möglich sein, d. h. geringe Nebenwirkungen, ein einfaches Einnahmeschema und eine anwenderfreundliche Art der Applikation (76).

Eine hohe Krankheitsaktivität geht mit einer hohen Schubfrequenz und dadurch mit einem erhöhten Risiko einer Behinderungsprogression einher (79). Die beschwerdefreien Phasen sind kürzer und Betroffene mit Symptomen und einer Einschränkung der Lebensqualität länger und häufiger konfrontiert. Für dieses Patientenkollektiv besteht demzufolge ein besonderer Behandlungsbedarf. Die Krankheitsaktivität sollte frühzeitig nach Diagnose mit hochwirksamen Arzneimitteln behandelt werden, um die neurologische Funktionalität, die damit verbundene Unabhängigkeit und Lebensqualität der Patienten zu erhalten, sowie das Risiko einer Behinderungsprogression zu reduzieren.

### **Verfügbare Therapieregime**

Da für die Multiple Sklerose bisher noch keine ursächliche Therapie zur Verfügung steht, wird bei den Ansätzen unterschieden zwischen der Therapie des akuten Schubes, symptomatischer Therapie und krankheitsmodifizierender Therapie. Nur Letztere greift aktiv in die Pathologie der Erkrankung ein und kann damit die Schubfrequenz reduzieren und die Behinderungsprogression verlangsamen.

Beta-Interferone (1995/1998) und Glatirameracetat (2004) wurden als erste Wirkstoffe für die krankheitsmodifizierende Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen und gelten als Standard-Erstlinientherapie der RRMS (20). Zugelassen für die Therapie der RRMS sind ebenfalls Dimethylfumarat und Teriflunomid (75, 77). Diese Arzneimittel werden jedoch nicht explizit für die Therapie einer hochaktiven RRMS empfohlen (20). Azathioprin wird gemäß Fachinformation als Alternativtherapie nur dann eingesetzt, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt, aber der Einsatz von Interferonen nicht möglich ist (90). Darüber hinaus die Substanz Daclizumab zur Behandlung erwachsener RMS-Patienten, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hochaktive Erkrankung aufweisen, zugelassen (91) Gemäß der DGN-Leitlinie gelten bei einer hohen Krankheitsaktivität trotz vorangegangener krankheitsmodifizierender Therapie Fingolimod, Alemtuzumab und Natalizumab als Mittel der Wahl (20).

Therapienaïve Patienten, auch solche mit einer hochaktiven Erkrankung werden i. d. R. zunächst mit den Basistherapeutika Beta-Interferon oder Glatirameracetat behandelt. Trotz bestmöglicher Therapieadhärenz zeigt die Behandlung einer hochaktiven RRMS mit Basistherapeutika mitunter keine ausreichende Schubprophylaxe, wodurch gleichzeitig die Behinderungsprogression nicht in einem ausreichenden Maße aufgehalten werden kann. Patienten, die trotz einer angemessenen Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, bedürfen einer Therapie mit hochwirksamen Arzneimitteln wie Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab (20). Gemäß G-BA umfasst eine angemessene Behandlung mind. einen Zeitraum von sechs Monaten (92).

Bei bestehender hoher Krankheitsaktivität kann nach einer Behandlung mit einer Dauer von weniger als sechs Monaten ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika in Erwägung gezogen werden. Allerdings ist dies patientenindividuell zu entscheiden, da in Abhängigkeit von der Frequenz und Schwere der Schübe sowie der Behinderungsprogression ggf. trotz kurzer Behandlungsdauer eine Eskalationstherapie mit den hochwirksamen Arzneimitteln als angemessen anzusehen ist (93, 94). Zudem ist ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika laut in der Leitlinie der DGN nicht standardmäßig vorgesehen (20).

Die Anwendung von Alemtuzumab ist nicht empfohlen bei Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind. In drei klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit RRMS untersucht (95). In den Phase III-Studien zeigte sich im Vergleich zu Interferon beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate und bei vorbehandelten Patienten ebenfalls eine reduzierte Behinderungsprogression. Allerdings zeigten sich im Vergleich zu Interferon beta-1a teilweise schwere und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen autoimmuner Art (sog. sekundäre Autoimmunität), die eine Nachbeobachtung über 48 Monate nach Therapieende erforderlich macht (95, 96). Mit zwei Behandlungsphasen von fünf bzw. drei Tagen in Behandlungsjahr 1 und 2, ist die Anzahl der Therapietage im Vergleich zu anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet niedrig. Da die intravenösen Infusionen über einen Zeitraum von etwa vier Stunden verabreicht werden sollen und die Überwachung hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen weitere zwei Stunden Beobachtung empfehlen, führt die Therapie durch die Applikationsform trotzdem zu einer Belastung des Patienten. Hinzu kommen die potenziell zeitverzögert auftretenden Nebenwirkungen autoimmuner Art, die mit 48 Monaten eine sehr lange Nachbeobachtungszeit bedingen.

Natalizumab wurde aufgrund des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) einer opportunistischen Virusinfektion, welche meist zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt eine enge Zulassung erteilt (9). Es ist in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer der Nutzen einer Therapie mit Natalizumab gegen das Risiko abzuwägen. Zudem ist nicht bekannt, welches Risiko mit einem Behandlungszeitraum von über zwei Jahren einhergeht (97).

Durch die orale Applikationsform von Fingolimod werden Nebenwirkungen, die mit einer regelmäßigen Injektion oder Infusion assoziiert sind, vermieden. Infektionen, Makulaödeme und transienter atrioventrikulärer Block zu Therapiebeginn sind die schwerwiegendsten Nebenwirkungen einer Therapie mit 0,5 mg Fingolimod. Zu den Häufigsten zählen Influenza, Sinusitis, Basalzellkarzinom Kopfschmerzen, Diarrhö, Rückenschmerzen, Anstieg der Leberenzyme und Husten (98). Ein Zusatznutzen von Fingolimod wurde gegenüber anderen krankheitsmodifizierenden Therapien für vorbehandelte RRMS-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität nicht belegt (99). Die erforderliche tägliche Einnahme der Tabletten reduziert die Wahrscheinlichkeit der Therapieadhärenz des Patienten, so beendeten innerhalb eines Jahres noch ca. 28 % der Patienten eine orale krankheitsmodifizierende Therapie (100).

Bei Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) und Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) kann es nach Beendigung der Therapie sogar zum Auftreten neuer, schwerwiegender klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität (Rebound-Effekt) kommen (101, 102). Bei Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) hingegen blieb das Ausmaß der Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubhäufigkeit und Verzögerung der Behinderungsprogression bei Patienten, die über zwei Jahre eine Dosis von 3,5 mg/kg erhielten, in den Jahren 3 und 4 nach Behandlungsende erhalten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cladribin-Tabletten**

Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist neu und unterscheidet sich grundlegend von den bisher zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet. Trotz einer Behandlungsdauer von maximal 20 Tagen in den ersten zwei Jahren kann der Therapieeffekt des oral verabreichten Wirkstoffs bei Patienten mit RRMS über vier Jahre anhalten.

Durch die Anwendung von Cladribin-Tabletten wird die für die Multiple Sklerose charakteristische T- und B-Lymphozyten vermittelte Signalkaskade unterbrochen, welche die Entzündungsreaktion im ZNS hervorruft. Im Gegensatz zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien wird das Immunsystem nicht dauerhaft supprimiert (siehe Modul 2) (103), wodurch sich das Risiko der Infektanfälligkeit verringert. Da Cladribin die Blut-Hirn-Schranke durchqueren kann (104), ist zudem eine direkte Wirkung auf Zellen im ZNS möglich. Eine Therapie mit Cladribin-Tabletten verringert die Schubrate und die in der Magnetresonanztomographie gemessene Läsionslast. Auch eine Reduktion der Behinderungsprogression konnte nachgewiesen werden (105). Viele der derzeit verfügbaren Therapeutika zur Erstlinientherapie werden parenteral verabreicht. Damit sind nicht selten Schmerzen oder Veränderungen an den Applikationsstellen bis hin zu Nekrosen verbunden (69-71, 73, 106), die das Wohlbefinden des Patienten zusätzlich mindern. Da es sich bei Cladribin-Tabletten um ein Arzneimittel handelt, welches oral verabreicht wird, lassen sich die erwähnten injektionsbedingten Nebenwirkungen vermeiden.

Mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) steht somit erstmals ein orales hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose unabhängig von der Vortherapie zur Verfügung. Darüber hinaus verbessert das innovative Dosierungsschema die Adhärenz, weil die Zeit der Behandlung mit acht bis zehn Tagen pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren - mit anhaltender Wirkung nach Beendigung der Therapie in den Jahren 3 und 4 - im Vergleich zu den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln begrenzt ist.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.*

*Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

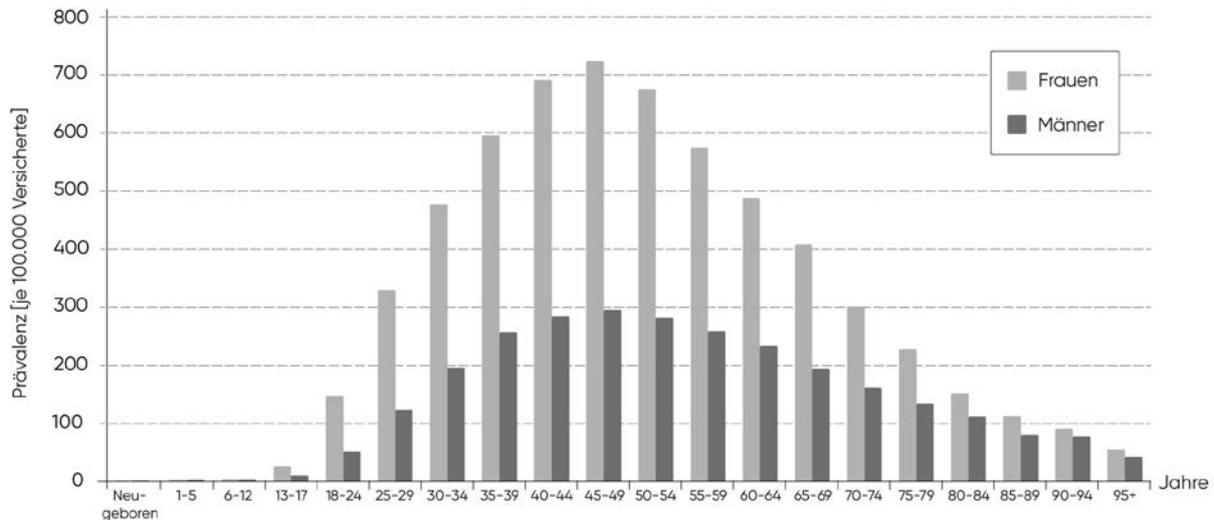
Weltweit waren im Jahr 2013 schätzungsweise 2,3 Mio. Menschen von Multipler Sklerose betroffen (107). Die Prävalenz zeigt bedeutende geographische Unterschiede, mit einem niedrigen Level beispielsweise in Südostasien (0 - 5/100.000) und einer hohen Prävalenz in Nordamerika und Europa (> 100/100.000) (107). Es wird angenommen, dass verschiedene Umweltfaktoren und eine genetische Prädisposition zu der ungleichmäßigen geographischen Verteilung führen (108). Europa zählt zu den Regionen mit einer hohen Prävalenz (10, 109). Die über die Jahre für europäische Länder beschriebenen Prävalenzen variieren stark zwischen  $\leq 20/100.000$  in einigen älteren Studien (110-114) und bis zu  $\geq 200/100.000$  (115-118). Gleichmaßen reichen die Angaben zur jährlichen Inzidenz von  $< 1/100.000$  (110, 113) bis  $> 10/100.000$  (115, 118).

Die Angaben für Deutschland variieren ebenfalls abhängig von der betrachteten Population und Region sowie der verwendeten Methodik (Tabelle 3-4). In der Leitlinie der DGN wird die Zahl der Betroffenen auf mindestens 120.000 Personen geschätzt (20). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2014 wurde die Prävalenz der Multiplen Sklerose anhand der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ermittelt (16). Grundlage bildeten dabei die für das Jahr 2010 im Rahmen der Erhebung zum Morbi-RSA gemeldeten ambulanten und stationären Diagnose-, ambulanten Versorgungs-, Stamm- sowie Kostendaten aller GKV-Versicherten. Die Zahl der Patienten mit Multipler Sklerose war mit fast 200.000 GKV-Versicherten deutlich höher, als bisher angenommen. Da etwa 15 % der Bevölkerung in Deutschland nicht gesetzlich krankenversichert und demzufolge in der genannten Untersuchung nicht erfasst waren, wird die tatsächliche Prävalenz höher liegen (16). Für die Altersgruppe 45 bis 49 Jahre wurde die höchste Prävalenz ermittelt (Abbildung 3-2), wohingegen in den Altersgruppen ab 50 Jahren eine geringere Prävalenz zu beobachten war (16). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt gemäß deutschem MS-Register aktuell bei 32,9 Jahren (13). In ca. 3 bis 5 % aller Erkrankungsfälle tritt die Multiple Sklerose bereits vor dem 17. Lebensjahr auf (119, 120).

Eine Übersicht der identifizierten Studien zur Prävalenz der Multiplen Sklerose in Deutschland ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Übersicht der Studien zur Epidemiologie der MS

Referenz/ Autor	Bezugsjahr/Periode; Art der Datenerhebung	Ergebnis: Prävalenz
Daten aus Deutschland		
Hein & Hopfenmüller, 2000 (121)	1997 Hochrechnung aus Befragung von niedergelassenen Neurologen und Nervenärzten; niedergelassene Praktiker, Allgemeinmediziner und Internisten; Neurologen und Nervenärzte in neurologischen Abteilungen und Ambulanzen von Krankenhäusern	~ 122.000 Patienten 149 pro 100.000 (Einwohner)
Fasbender & Komel, 2008 (122)	1998 - 2002 Prospektive Erhebung von Patienten mit einer MS-Diagnose	128 pro 100.000 (Einwohner)
Glaeske et al., 2010 (123)	2004 - 2008 BEK: ambulante Diagnosedaten	0,26 % Hochgerechnet auf alle GKV-Versicherten: ~ 182.000
Glaeske et al., 2014 (124)	2006 - 2012 BEK: ambulante Diagnosedaten	Frauen: 0,34 % (2006) - 0,44 % (2012), Männer: 0,13 % (2006) - 0,17 % (2012)
Hoer et al., 2014 (125)	2005 - 2009 Abrechnungsdaten der KV Bayern	0,123 - 0,175 % ~ 103.000 - 143.000
Petersen et al., 2014 (16)	2010 Morbi-RSA, ICD-10 G35	~ 200.000 <sup>a</sup> mittlere Prävalenzrate: 382 pro 100.000 (Frauen) 167 pro 100.000 (Männer) 289 pro 100.000 (Versicherte)
Spannweite Prävalenz: 103.000 – 200.000 MS-Patienten		
a: Patienten die mindestens in einem Quartal ein (ambulante oder stationäre) Diagnose aus der Gruppe G35 – Multiple Sklerose erhalten haben.		
BEK: Barmer Ersatzkasse; BVA: Bundesversicherungsamt; et al.: Et alii (und andere); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KV: Kassenärztliche Vereinigung; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose		



Quelle: modifiziert nach (16)

Abbildung 3-2: Prävalenz der Multiplen Sklerose in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Neben altersspezifischen sind ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Erkrankung zu beobachten. Frauen waren laut GKV-Datenanalyse doppelt so häufig von einer Multiplen Sklerose betroffen wie Männer (16). Die Auswertung des deutschen MS-Registers ergab, dass der Anteil erkrankter Frauen in Deutschland im März 2017 bei 70,8 % lag (13). Aktuell weisen 60,1 % der Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose einen schubförmigen Verlauf auf. Bei 73,6 % der Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multiplen Sklerose handelte es sich um Frauen (13).

Um die Anzahl der erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose abzuschätzen, werden die Daten des Bundesversicherungsamtes, die im Rahmen des Morbi-RSA für das Ausgleichsjahr 2017 erhoben wurden, herangezogen. Diese basieren auf Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2014. Der Datensatz enthält ausschließlich die Versichertenstammdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen, so dass sich die nachfolgenden Angaben auf die Anzahl der Patienten mit Multiple Sklerose in der GKV beziehen. Die Zahl der GKV-Patienten mit hochaktiver RRMS wird, wie in Abbildung 3-3 dargestellt, in mehreren Schritten ermittelt.

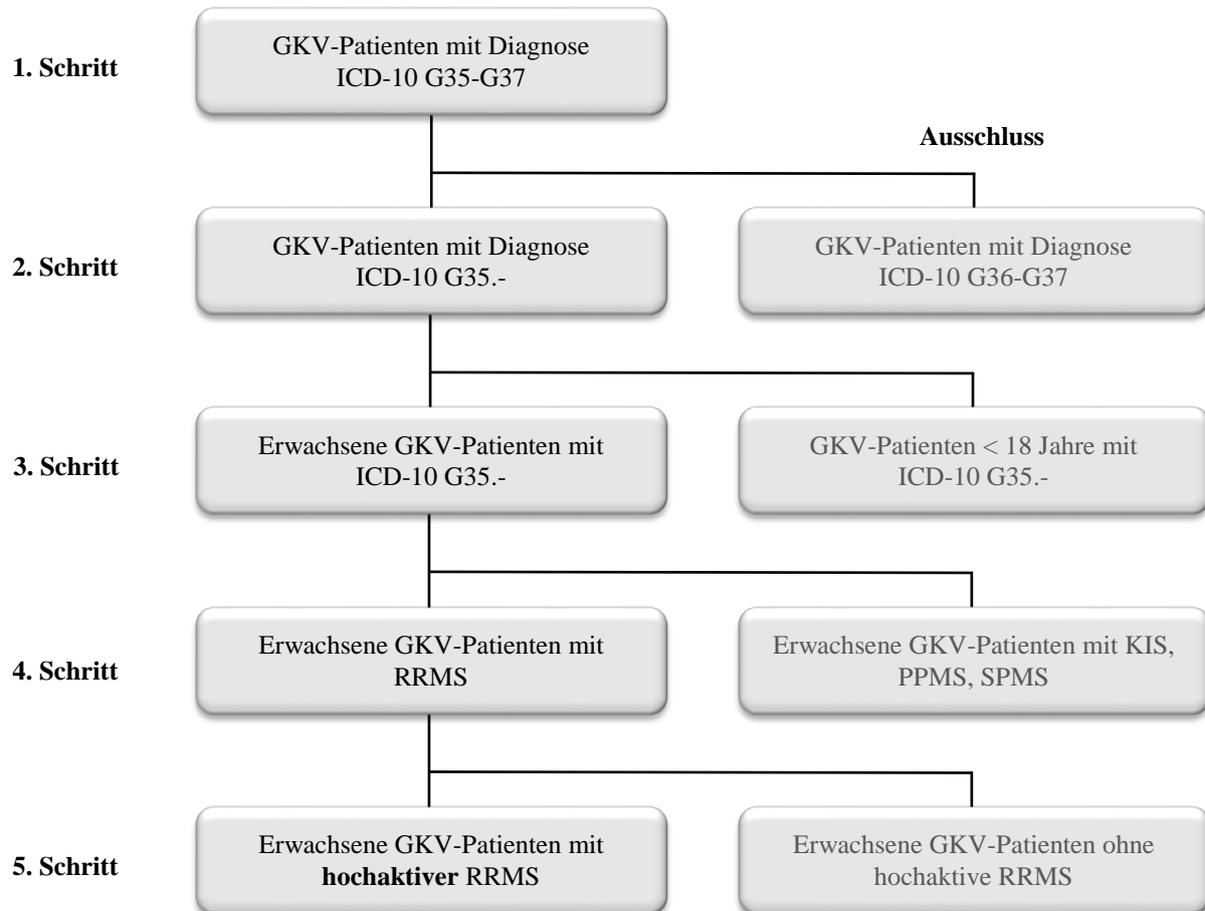


Abbildung 3-3: Schritte zur Berechnung der Prävalenz der hochaktiven RRMS

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KIS: Klinisch isoliertes Syndrom; PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Bei den in Abschnitt 3.2 und Abschnitt 3.3 dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Als Grundlage aller Berechnung wurden allerdings nicht gerundete Zahlen herangezogen.

### 1. Schritt

Die Diagnose Multiple Sklerose fällt in die Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“, die im zugrundeliegenden Klassifikationssystem ICD-10-GM (International Classification of Diseases, ICD) die ICD-10-GM-Codes G35-G37 umfasst.

- G35.-: Multiple Sklerose [Enzephalomyelitis disseminata]
- G36.-: Sonstige akute disseminierte Demyelinisation
- G37.-: Sonstige demyelinisierende Krankheiten des zentralen Nervensystems

Tabelle 3-5: Internationale statistische Klassifikation nach ICD-10-GM

ICD-10-GM	Titel
<b>G35.-</b>	<b>Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]</b>
	Inkl. Multiple Sklerose <ul style="list-style-type: none"> <li>• disseminiert</li> <li>• generalisiert</li> <li>• Hirnstamm</li> <li>• Rückenmark</li> <li>• ohne nähere Angabe</li> </ul> Die folgenden fünften Stellen sind bei den Subkategorien G35.1-G35.3 zu benutzen: 0: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression 1: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.0	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G35.1-	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G35.10	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.11	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.2-	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf
G35.3-	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
<b>G36.-</b>	<b>Sonstige akute disseminierte Demyelinisation</b>
	Exkl.: Postinfektiöse Enzephalitis und Enzephalomyelitis o. n. A.
G36.0	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit] Demyelinisation bei Neuritis nervi optici Exkl.: Neuritis nervi optici o. n. A.
G36.1	Akute und subakute hämorrhagische Leukoenzephalitis [Hurst]
G36.8	Sonstige näher bezeichnete akute disseminierte Demyelinisation
G36.9	Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet
<b>G37.-</b>	<b>Sonstige demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems</b>
G37.0	Diffuse Hirnsklerose Encephalitis periaxialis Schilder-Krankheit Exkl.: Adrenoleukodystrophie [Addison-Schilder-Syndrom]
G37.1	Zentrale Demyelinisation des Corpus Callosum
G37.2	Zentrale pontine Myelinolyse
G37.3	Myelitis transversa acuta bei demyelinisierender Krankheit des Zentralnervensystems Myelitis transversa acuta o. n. A Exkl.: Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata], Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]
G37.4	Subakute nekrotisierende Myelitis [Foix-Alajouanine-Syndrom]
G37.5	Konzentrische Sklerose [Baló-Krankheit]

ICD-10-GM	Titel
G37.8	Sonstige näher bezeichnete demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis [ADEM]
G37.9	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet
ADEM: Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis; Exkl.: Exklusive; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; o. n. A.: Ohne nähere Angabe Quelle: (126)	

Aus den Festlegungen zum morbi-RSA des Bundesversicherungsamtes für das Ausgleichsjahr 2017 geht hervor, dass im Jahr 2014 etwa 221.549 GKV-Patienten eine gesicherte Diagnose aus mindestens zwei Quartalen in der entsprechenden Krankheitsgruppe „Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ (ICD-10 G35-37) hatten (127).

## 2. Schritt

Der veröffentlichte Datensatz des Bundesversicherungsamtes liefert keine Angaben zur Anzahl Patienten mit den einzelnen ICD-Kodierungen. Somit sind in der angegebenen Grundgesamtheit ebenfalls Patienten mit einer Diagnose enthalten, die unter die Kodierung ICD-10 G36-G37 und damit nicht unter Multiple Sklerose fallen. Um den Anteil dieser Patienten (ICD-10 G36-G37) näherungsweise zu bestimmen, werden die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Jahres 2014 vom Statistischen Bundesamt herangezogen (128, 129). In dieser Statistik werden alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären, sowie die im Krankenhaus verstorbenen Patienten gemäß aller vierstelligen Positionen der ICD-10 berücksichtigt. Da die Berechnungen zum morbi-RSA für 2017 auf Abrechnungsdaten des Jahres 2014 basieren, werden aus Gründen der konsistenteren Vergleichbarkeit für die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ ebenfalls die Daten aus dem Jahr 2014 herangezogen und nicht die aktuellsten veröffentlichten Daten aus dem Jahr 2015 verwendet.

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten des Jahres 2014 wird ein Anteil Patienten mit Multipler Sklerose (ICD-10 G35) von 94,06 % an der Gesamtzahl der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patienten mit ICD-10 G35-G37 ersichtlich.

- Hauptdiagnose ICD-10 G35-G37: 56.699 Patienten (100 %)
- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 53.332 Patienten (94,06 %)
- Hauptdiagnose ICD-10 G36-G37: 3.367 Patienten (5,94 %)

Dieser Anteil wird auf den Datensatz des Bundesversicherungsamtes des Jahres 2014 übertragen.

- Diagnose ICD-10 G35-G37: 221.549 Patienten (100 %)
- Diagnose ICD-10 G35.0-35.9: 208.389 Patienten (94,06 %)

Im Jahr 2014 lag demzufolge bei 208.389 GKV-Patienten eine Diagnose der Multiplen Sklerose (ICD-10 G35) gesichert durch Dokumentation in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen vor.

### 3. Schritt

MAVENCLAD® ist zur Behandlung von erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit hochaktiver RMS zugelassen. Aus der Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 (30.09.2016) geht hervor, dass die berücksichtigten ICD-Kodes der Multiplen Sklerose an eine Altersgrenze (15 bis 124 Jahre) geknüpft sind (130). Demzufolge muss die Zahl der minderjährigen Patienten mit Multipler Sklerose aus der Patientenschätzung für das zu bewertende Anwendungsgebiet herausgerechnet werden. Um näherungsweise die Zahl der minderjährigen GKV-Patienten mit Multipler Sklerose bestimmen zu können, wird wiederum auf die tiefgegliederten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

Dieser Datensatz des Jahres 2014 enthält neben den ICD-10 Hauptdiagnosen ebenfalls Angaben zu Geschlecht und Altersgruppen. Das Alter wird in 5er-Altersklassen angegeben, wobei eine gesonderte Ausweisung von Patienten unter einem Jahr und Patienten im Alter von 15 bis 19 Jahren sowie im Alter von 95 Jahren und älter vorliegt:

- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 53.332 Patienten (100,0 %)
- Minderjährige (15 bis 17 Jahre): 1.046 Patienten (1,96 %)

Von den insgesamt 53.332 Patienten mit einer Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9 waren 1.046 Patienten der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre zuzuordnen. Aus den im Jahr 2014 erhobenen Daten errechnet sich für die Altersgruppe 15 bis 19 Jahre somit ein Anteil von 1,96 %. Dieser Anteil wird als Näherungswert herangezogen, um die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten mit MS zu ermitteln.

- ICD-10 G35.0-35.9 (15 bis 124 J.): 208.389 Patienten (100 %)
- Minderjährige (15 bis 19 Jahre): 4.084 Patienten (1,96 %)
- Erwachsene ( $\geq 20$  Jahre) 204.305 Patienten (98,04 %)

Übertragen auf alle GKV-Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose (208.389 Patienten) bedeutet es, dass näherungsweise 4.084 Patienten zwischen 15 und 19 Jahre alt waren und damit aus der Gesamtheit der Multiple Sklerose-Patienten in der GKV herausgerechnet werden müssen. Basierend darauf wird die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten auf 204.305 Patienten geschätzt. Die tatsächliche Anzahl minderjähriger Patienten mit Multipler Sklerose wird aufgrund der Tatsache, dass die Altersgruppe 15 bis 19 jährige Patienten umfasst, überschätzt.

Der Datensatz aus dem Jahr 2014 weist nur „Minderjährige“ (15 bis 19 Jahre) aus, der aktuellste Datensatz aus dem Jahr 2015 hingegen auch Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren. Daher ist dieser besser zur Abschätzung der MS-Patienten ab 18 Jahre geeignet und wird herangezogen.

- Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9: 51.763 Patienten (100,0 %)
- Minderjährige (15 bis 17 Jahre): 638 Patienten (1,23 %)

Von den insgesamt 51.763 Patienten mit einer Hauptdiagnose ICD-10 G35.0-35.9 waren 638 Patienten der Altersgruppe 15 bis 17 Jahre zuzuordnen. Aus den im Jahr 2015 erhobenen Daten errechnet sich für die Altersgruppe 15 bis 17 Jahre somit ein Anteil von 1,23 %. Dieser Anteil wird als Näherungswert herangezogen, um die Zahl der erwachsenen GKV-Patienten mit MS zu ermitteln.

- ICD-10 G35.0-35.9: 208.389 Patienten (100 %)
- Minderjährige (15 bis 17 Jahre): 2.569 Patienten (1,23 %)
- Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) 205.820 Patienten (98,77 %)

Durch die Angabe einer oberen und unteren Grenze soll die Unsicherheit, die mit dieser Herleitung verbunden ist, adressiert werden. Die untere Grenze bildet die im 3. Schritt näherungsweise berechnete Anzahl Erwachsener  $\geq 18$  Jahre, als obere Grenze wird die im 2. Schritt berechnete Anzahl von GKV-Patienten mit einer Diagnose der Multiplen Sklerose (ICD 10 G35) im Alter von 15 bis 124 Jahren weitergeführt.

#### Erwachsene mit ICD-10 G35.0-35.9

- untere Grenze 205.820 Patienten (98,77 %)
- obere Grenze 208.389 Patienten (100 %)

#### 4. Schritt

Zur Quantifizierung der Patienten mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose wird auf eine Auswertung des deutschen MS-Registers (DMSG) zurückgegriffen. Diese zeigt, dass im Januar 2015 in Deutschland der Anteil der Patienten mit RRMS bei 59,0 % lag. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden die Daten mit dem Stand Januar 2015 und nicht die aktuellsten veröffentlichten Daten zur Herleitung herangezogen. Insgesamt standen zu diesem Zeitpunkt mehr als 153.000 qualitätskontrollierte Datensätze von über 45.000 Patienten zur Verfügung (131).

## Erwachsene mit RRMS

- untere Grenze 121.434 Patienten
- obere Grenze 122.950 Patienten

Ausgehend von 205.820 (untere Grenze) bis 208.389 (obere Grenze) erwachsenen GKV-Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Multiplen Sklerose, ergeben sich 121.434 bis 122.950 GKV-Patienten mit RRMS.

Zum Vergleich der beschriebenen Vorgehensweise sind in Tabelle 3-6 die Anteile der MS-Verlaufsformen aus identifizierten Studien in der durchgeführten Literaturrecherche dargestellt.

Tabelle 3-6: Übersicht der identifizierten Studien zur Prävalenz der MS-Verlaufsformen

Referenz/ Autor	Bezugsjahr/Periode; Art der Datenerhebung	Ergebnis: Prävalenz
Daten aus Deutschland		
Hoer et al., 2014 (125)	2009 Abrechnungsdaten der KV Bayern	RRMS (58,6 %)
DMSG (MS-Register), 2015 (131)	2015 n > 45.000	<b>RRMS (59,0 %)</b>
Flachenecker et al., 2017 (86)	Erhebung unter erwachsenen (zwischen 22 - 82 Jahren) MS-Patienten der DMSG n = 5.475 <sup>a</sup>	RRMS (46 %)
Spannweite: RRMS von 46 - 59,0 % a: 4.590 (84 %) Patienten waren im erwerbsfähigen Alter. DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; et al.: Et alii (und andere); KV: Kassenärztliche Vereinigung; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose		

## 5. Schritt

Eine hohe Krankheitsaktivität wird anhand des klinischen Befundes (Schub) und/oder Bildgebung definiert. Die Angaben zum Anteil der Patienten mit RRMS mit einer hohen Krankheitsaktivität basieren auf der CLARITY-Studie (132). Demnach weisen 33,22 % der RRMS-Patienten eine hochaktive Erkrankung auf.

## Erwachsene mit hochaktiver RRMS

- untere Grenze 40.340 Patienten
- obere Grenze 40.844 Patienten

Im Mittel gehören damit 40.592 (40.340 bis 40.844) GKV-Patienten zu den Patienten mit einer hochaktiven RRMS.

Der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung in vergleichbaren Populationen beträgt 31,8 bis 33,6 % (133-136).

Die Bestimmung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation für Modul 3B, Patienten mit hochaktiver RRMS, die mit einer krankheitsmodifizierende Therapie vorbehandelt sind, wird in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Eine valide Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Multiplen Sklerose bzw. der RRMS ist mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Der Vergleich älterer Angaben mit neueren GKV-Daten basierten Untersuchungen lässt einen Anstieg der Prävalenz in Deutschland vermuten (16, 121, 137). Allerdings unterscheiden sich die Studien in der Regel nicht nur in der Größe der untersuchten Populationen, sondern auch im Studiendesign, der Datenbasis und insbesondere in den Diagnosekriterien. Folglich ergeben sich für verschiedene Regionen stark variierende Prävalenzangaben, die wiederum bei einer Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung zu einer starken Streuung führen (121).

Gründe für den numerischen Anstieg der Prävalenz können eine längere Krankheitsdauer oder eine höhere Lebenserwartung sein. Eine besondere Rolle spielt die sensitivere Diagnostik bzw. vereinfachte Diagnosekriterien, die ermöglichen, dass ebenfalls leichte Krankheitsverläufe erfasst werden können. Aufgrund der unsicheren und variablen Angaben zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose wird analog zu bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet der Multiplen Sklerose eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen (138-140). Basierend auf den Daten des Bundesversicherungsamtes zum Ausgleichsjahr 2017, welche die Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2014 heranziehen, betrug die Prävalenz 298 pro 100.000 GKV-Versicherte.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Anzahl Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland in den nächsten fünf Jahren

<b>Jahr</b>	<b>Prävalenz<sup>a</sup></b>	<b>Inzidenz<sup>b</sup></b>
<b>2018</b>	298	3,5-5
<b>2019</b>	298	3,5-5
<b>2020</b>	298	3,5-5
<b>2021</b>	298	3,5-5
<b>2022</b>	298	3,5-5

a: Angaben pro 100.000 Versicherte in der GKV  
b: Angaben pro 100.000 Einwohner (20). Es wird angenommen, dass sich die GKV-Population nicht relevant von der Gesamtbevölkerung unterscheidet.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	37.567 <sup>b</sup> [Min.: 37.334; Max.: 37.800]	32.323 <sup>b</sup> [Min.: 32.122; Max.: 32.523]
<p>a: Anzahl der Patienten in GKV und PKV (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,04 %).</p> <p>b: Angegeben als Mittelwert berechnet aus Min. und Max. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; PKV: Private Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel ist in Tabelle 3-9 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl erwachsener vorbehandelter GKV-Patienten mit hochaktiver RRMS

Schritt	Quelle	Anteil	Anzahl
<b>1. Schritt</b>			
GKV-Patienten mit Diagnose ICD-10 G35-G37	Festlegung der zu berücksichtigen Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017	-	221.549
<b>2. Schritt</b>			
MS-Diagnosen in der Krankheitsgruppe ICD-10 G35	Hergeleitet aus: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014	94,06 %	208.389
<b>3. Schritt</b>			
Erwachsene MS-Patienten	Hergeleitet aus: Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015	98,77 - 100 %	205.820 - 208.389
<b>4. Schritt</b>			
RRMS	MS-Register Flyer Januar 2015	59,0 %	121.434 - 122.950
<b>5. Schritt</b>			
Patienten mit hochaktiver RRMS	Herleitung auf Basis der Daten aus der CLARITY-Studie	33,22 %	40.340 - 40.844
<b>Zielpopulation</b>			
Vorbehandelte Patienten mit hochaktiver RRMS	Annäherung basierend auf Mäurer et al., 2010	79,63 %	32.122 - 32.523
Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; et al.: et alii (und andere); MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; RSAV: Risikostrukturausgleichs-Verordnung			

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde unter Verwendung der öffentlich zugänglichen Daten des morbi-RSA ermittelt (Abschnitt 3.2.3). In dem genannten Datensatz sind ausschließlich GKV-Patienten erfasst, eine Annäherung mittels epidemiologischer Daten aus der deutschen Gesamtbevölkerung ist demzufolge nicht notwendig.

Es ist anzumerken, dass keine studienbasierten Daten zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen. Die Schätzung ist möglicherweise mit einer Unsicherheit verbunden. Durch die Angabe einer unteren und oberen Grenze wird die Unsicherheit der Schätzung quantifiziert.

Der Anteil Patienten mit einer hochaktiven RRMS basiert auf den Daten der Zulassungsstudie CLARITY und wurde auf die Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit RRMS übertragen. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der retrospektiven Datenerhebung von Mäurer et al. 2010 verwendet, um den Anteil vorbehandelter Patienten mit RRMS zu bestimmen (136).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung.	nicht quantifizierbar	32.323 <sup>a</sup>
<p>a: Angegeben als Mittelwert berechnet aus Min. und Max. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.            GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RRMS: schubförmig-remittierende MS</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die bei einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen aufweisen, basiert auf den in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Beschreibung und Charakterisierung der Multiplen Sklerose wurden relevante Publikationen durch eine orientierende Literaturrecherche (22.08.2017) identifiziert. Die epidemiologische Herleitung der MS-Patienten erfolgte in Anlehnung an bereits veröffentlichte Nutzendossiers basierend auf Daten des Bundesversicherungsamtes und den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ der Jahre 2014 und 2015. Hieraus wurde auch der Anteil Erwachsener MS-Patienten abgeleitet. Die Quantifizierung der Patienten mit RRMS wurde anhand der Auswertung des Jahres 2015 des deutschen MS-Registers vorgenommen. Der Anteil der vorbehandelten Patienten mit hochaktiver Erkrankung basiert auf den Daten der Zulassungsstudie CLARITY. Zur Abschätzung des Anteils vorbehandelter Patienten mit RRMS wurde die Publikation von Mäurer et al. 2010 herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology.* 2009;132(Pt 5):1175-89.
2. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007;61(4):288-99.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007;61(6):504-13.
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58.
5. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2015;5(9):e00362.
6. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *American journal of human genetics.* 2003;72(3):710-6.
7. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476(7359):214-9.
8. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007;357(9):851-62.

9. Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132-41.
10. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology*. 2013;13:128.
11. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599-612.
12. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 5):1146-60.
13. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Stand: März 2017. 2017.
14. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-32.
15. Westerlind H, Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(12):1578-83.
16. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D. [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Der Nervenarzt*. 2014;85(8):990-8.
17. Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H, Behrendt S, Krupka S, Penner I-K, et al. Weißbuch Multiple Sklerose - Versorgungssituation in Deutschland. Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H, editors: Springer-Verlag GmbH; 2016.
18. Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 1):89-98.
19. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(10):1164-74.
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. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research*. 1994;38(3):193-201.
22. Maor Y, Olmer L, Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001;7(2):131-5.
23. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918-26.
24. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41(5):692-6.
25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.

26. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(7):113-9.
27. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(13):1792-9.
28. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
29. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(5):281-8.
30. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2003;121(7):944-9.
31. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(2):217-21.
32. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005;11(4):373-7.
33. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
34. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-8.
35. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011;76(1 Suppl 1):S7-13.
36. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Seminars in neurology*. 1998;18(3):301-7.
37. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):165-71.
38. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Neurologists UC. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1368-74.
39. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Rossi F, Battaglini M, De Leucio A, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(2):214-9.
40. Gold R, Hartung HP, Stangel M, Wiendl H, Zipp F. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmigen-remittierenden Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurologie*. 2012(39):342-50.
41. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 7):1900-13.

42. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
43. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(5):605-12.
44. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41.
45. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1503-11.
46. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(13):898-904.
47. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):987-97.
48. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R, et al. T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides. *Immunity*. 2009;30(3):348-57.
49. Munz C, Lunemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol*. 2009;9(4):246-58.
50. Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, Dal Canto MC, Miller SD. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(2):311-8.
51. Ji Q, Perchellet A, Goverman JM. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. *Nature immunology*. 2010;11(7):628-34.
52. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
53. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*. 2007;13(2):139-45.
54. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine*. 2007;13(10):1173-5.
55. Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185-217.
56. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(9):1157-74.
57. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.

58. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Erläuterung der McDonald Kriterien 2010 2015. Available from: [https://www.dmsg.de/msregister/download/Erlaeuterung\\_der\\_McDonald-Kriterien\\_2010.pdf](https://www.dmsg.de/msregister/download/Erlaeuterung_der_McDonald-Kriterien_2010.pdf).
59. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-47.
60. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2010;16(5):588-96.
61. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-beta: is there a role for MRI? *Neurology.* 2014;82(3):248-54.
62. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2015;8(1):3-13.
63. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology.* 2008;131(Pt 3):808-17.
64. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999;353(9157):964-9.
65. Wiendl H, Kieseier BC. *Multiple Sklerose: Klinik, Diagnostik und Therapie (Klinische Neurologie).* Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H, editors: Stuttgart: Kohlhammer; 2010.
66. Ciccone A, Beretta S, Brusafferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD006264.
67. Rice CM. Disease modification in multiple sclerosis: an update. *Pract Neurol.* 2014;14(1):6-13.
68. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2016;9:23-30.
69. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
70. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
71. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand der Information: Juli 2015. 2015.
72. Mylan dura GmbH. Fachinformation Clift 20mg/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
73. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Extavia®. Stand der Information: Dezember 2015. 2015.
74. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Dezember 2016. 2016.

75. BIOGEN IDEC Ltd. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
76. Committee for Medicinal Products for Humans Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): MAVENCLAD. 2017.
77. sanofi-aventis groupe. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
78. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;15(4):273-9.
79. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(2):280-7.
80. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(11):1528-32.
81. Zwibel HL, Smrcka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 5 Improving:S139-45.
82. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 4):770-82.
83. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916-21.
84. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology*. 1989;112 ( Pt 1):133-46.
85. Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016;80(4):499-510.
86. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis P. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(2\_suppl):78-90.
87. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(2):184-92.
88. Brenner P, Burkill S, Jokinen J, Hillert J, Bahmanyar S, Montgomery S. Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide - a cohort study. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1329-36.
89. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial. *Neurology*. 2012;78(17):1315-22.
90. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Imurek®. Stand der Information: Dezember 2013. 2013.
91. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Juli 2017. 2017.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-053 Cladribin. 2017.
93. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.

94. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(6):1053-65.
95. Genzyme Therapeutics Ltd. Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2016. 2016.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV: Therapiehinweis zu Alemtuzumab. 2016.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. *Bundesanzeiger.* 2009;55 (S. 1304).
98. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Gilenya®. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2016.
100. Munsell M, Frean M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient preference and adherence.* 2017;11:55-62.
101. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA neurology.* 2016;73(7):790-4.
102. Gonzalez-Suarez I, Rodriguez de Antonio L, Orviz A, Moreno-Garcia S, Valle-Arcos MD, Matias-Guiu JA, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav.* 2017;7(4):e00671.
103. 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.
104. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clinical pharmacokinetics.* 1997;32(2):120-31.
105. 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.
106. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: April 2017. 2017.
107. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
108. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268-77.
109. Bezzini D, Battaglia MA. Multiple Sclerosis Epidemiology in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2017;958:141-59.
110. Becus T, Popoviciu L. Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mures County, Romania. *Romanian journal of neurology and psychiatry = Revue roumaine de neurologie et psychiatrie.* 1994;32(2):115-22.
111. Garcia JR, Rodriguez S, Sosa Henriquez M, Batista E, Corujo E, Font de Mora Turon A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology.* 1989;39(2 Pt 1):265-7.

112. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R, Insa R, Casquero P, Molto JM, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy health region, Valencia. *Acta Neurol Scand.* 1990;81(6):479-83.
113. Dean G, Elian M, de Bono AG, Asciak RP, Vella N, Mifsud V, et al. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(3):256-60.
114. Milanov I, Topalov N, Kmetski T. Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology.* 1999;18(4):218-22.
115. Rothwell PM, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(6):730-5.
116. Binzer M, Forsgren L, Holmgren G, Drugge U, Fredrikson S. Familial clustering of multiple sclerosis in a northern Swedish rural district. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(4):497-9.
117. Tienari PJ, Sumelahti ML, Rantamaki T, Wikstrom J. Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;106(3):175-9.
118. Nicoletti A, Lo Fermo S, Reggio E, Tarantello R, Liberto A, Le Pira F, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily. *J Neurol.* 2005;252(8):921-5.
119. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol.* 2014;21(4):654-9.
120. Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). S1 Leitlinie - Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand: 01.2016. 2016.
121. Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Der Nervenarzt.* 2000;71(4):288-94.
122. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology.* 2008;30(3):147-51.
123. Glaeske G, Schicktanz S. BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. BARMER GEK; 2010.
124. Glaeske G, Schicktanz S. BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. BARMER GEK; 2014.
125. Hoer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrman L, Ahrens H, et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC health services research.* 2014;14:381.
126. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2017 2017. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-g35-g37.htm>.
127. Bundesversicherungsamt. Anlage  
3\_Berechnungsergebnisse\_Krankheitsauswahl\_AJ2017 2016. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
128. Statistisches Bundesamt Deutschland. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014. Erschienen am: 12.11.2015. Artikelnummer: 5231301147015 2014. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.

129. Statistisches Bundesamt Deutschland. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015. Erschienen am: 24.11.2016. Artikelnummer: 5231301157015 2015. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
130. Bundesversicherungsamt. Anlage 1a zu den Festlegungen nach §31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2016 2016. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
131. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Das MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V. - Daten und Fakten für Sachsen. 2015.
132. Merck Serono Europe Limited. Nachberechnungen zu den Studien CLARITY und CLARITY EXTENSION. 2017.
133. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545-56.
134. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current medical research and opinion.* 2015;31(9):1687-91.
135. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
136. Maurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol.* 2011;18(8):1036-45.
137. Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology.* 1989;8(4):207-13.
138. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) Modul 3A 2015.
139. Biogen Idec GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dimethylfumarat (Tecfidera®) Modul 3A 2014.
140. sanofi-aventis groupe/Genzyme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (Aubagio®) Modul 3A 2013.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Zwei einjährige Behandlungsphasen gefolgt von einer zweijährigen Beobachtungsphase Behandlungsphase: 2 Behandlungswochen pro Jahr Behandlungswoche: 4 - 5 Behandlungstage mit insgesamt 4 bis 10 Tabletten zu 10 mg, abhängig vom Körpergewicht Beobachtungsphase: keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten	Gesamttherapiedauer: 4 Jahre 1. und 2. Jahr: Je 2 Behandlungswochen (8 - 10 Tage pro Jahr) 3. und 4. Jahr: Keine Behandlung	1. und 2. Jahr: 4 - 5 Tage je Behandlungswoche 3. und 4. Jahr: 0 Tage
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Fingolimod (Gilenya®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich 1 x täglich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460	365 Tage bei täglicher Behandlung 1.460 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Zwei Behandlungsphasen Behandlungsphase im ersten Jahr: 12 mg pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen Behandlungsphase im zweiten Jahr: 12 mg pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen	In Behandlungsphasen Anzahl Behandlungen im ersten Jahr: 5 Anzahl Behandlungen im zweiten Jahr: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8	1. Jahr: 5 Tage 2. Jahr: 3 Tage 3. und 4. Jahr: 0 Tage
Natalizumab (Tysabri®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x alle 4 Wochen	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 13 Therapiedauer 4 Jahre: 52	13 Tage bei Behandlung alle 4 Wochen pro Jahr 52 Tage über Therapiedauer 4 Jahre

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x wöchentlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 52 Therapiedauer 4 Jahre: 208	52 Tage bei einmal wöchentlicher Behandlung pro Jahr 208 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	156 Tage bei dreimal wöchentlicher Behandlung pro Jahr 624 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x alle 2 Wochen	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 26 Therapiedauer 4 Jahre: 104	26 Tage bei Behandlung alle zwei Wochen 104 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, alle 2 Tage	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730	182,5 Tage bei Behandlung alle zwei Tage 730 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Clift®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x täglich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460	365 Tage bei täglicher Behandlung 1.460 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	156 Tage bei dreimal wöchentlicher Behandlung pro Jahr 624 Tage über Therapiedauer 4 Jahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x monatlich	Kontinuierlich Anzahl Behandlungen pro Jahr: 12 Therapiedauer 4 Jahre: 48	12 Tage bei einmal monatlicher Behandlung pro Jahr 48 Tage über Therapiedauer 4 Jahre
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; z. B.: Zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-11)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)**

Die Angaben zur Therapie mit Cladribin-Tabletten wurden der Fachinformation von MAVENCLAD® entnommen (7).

Die empfohlene kumulative Gesamtdosis von Cladribin-Tabletten beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre, verabreicht während einer Behandlungsphase mit 1,75 mg/kg pro Jahr. Die Gesamttherapiedauer beträgt vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei Behandlungsphasen und einer zweijährigen Beobachtungsphase. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Behandlungsmonats und eine zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Jede Behandlungswoche besteht aus vier bis fünf Behandlungstagen, an denen die Patienten abhängig vom Körpergewicht 1 oder 2 Cladribin-Tabletten (10 mg oder 20 mg) einnehmen. In jeder Behandlungsphase werden somit gewichtsabhängig 8 bis 20 Tabletten zu 10 mg verabreicht. In den Folgejahren drei und vier ist wegen anhaltender Wirksamkeit keine weitere Verabreichung erforderlich.



Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus von Cladribin-Tabletten bei Erwachsenen ab 50 kg Körpergewicht

Pro Patient sind somit in Jahr eins und zwei jeweils nur maximal zehn Behandlungstage erforderlich.

Die Gesamttherapiedauer besteht damit aus zwei Behandlungsphasen und insgesamt 16 bis maximal 20 Behandlungstagen über zwei Jahre, gefolgt von einer einnahmefreien Phase über zwei Jahre.

### **Fingolimod (Gilenya®)**

Die Angaben zur Therapie mit Fingolimod wurden der Fachinformation von Gilenya® entnommen (9).

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 0,5 mg Fingolimod. Dieses entspricht einer kontinuierlichen Einnahme einer Kapsel Fingolimod pro Tag. Es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr und 1.460 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

### **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Die Angaben zur Therapie mit Alemtuzumab wurden der Fachinformation von Lemtrada® entnommen (5).

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg pro Tag, verabreicht in zwei Behandlungsphasen als intravenöse Infusion. In der ersten Behandlungsphase des 1. Behandlungsjahrs werden an fünf aufeinander folgenden Tagen pro Tag 12 mg Alemtuzumab verabreicht (Gesamtdosis 60 mg). In der zweiten Behandlungsphase im 2. Behandlungsjahr werden an drei aufeinander folgenden Tagen pro Tag 12 mg Alemtuzumab verabreicht (Gesamtdosis 36 mg). Die zweite Behandlungsphase beginnt 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase. Es wird ab Behandlungsbeginn und bis zu 48 Monate nach der letzten Infusion eine Nachbeobachtungszeit der Patienten empfohlen.

Es ergeben sich fünf Behandlungstage im 1. Behandlungsjahr und drei Behandlungstage im 2. Behandlungsjahr. Über eine Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich insgesamt acht Behandlungstage.

### **Natalizumab (Tysabri®)**

Die Angaben zur Therapie mit Natalizumab wurden der Fachinformation von Tysabri® entnommen (3).

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg, verabreicht alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Zeigt sich nach sechs Monaten kein Behandlungserfolg, sollte eine weitere Therapie mit Natalizumab überdacht werden. Eine Behandlung über 2 Jahre hinaus sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn zuvor eine Risiko-Abwägung erfolgt ist. Es ergeben sich 13 Behandlungstage pro Jahr und 52 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

### **Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)**

Die Angaben zur Therapie mit Interferon beta-1a i. m. wurden der Fachinformation von Avonex® entnommen (2).

Die empfohlene Dosis beträgt 30 µg (1 ml Lösung), verabreicht einmal wöchentlich als intramuskuläre Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 52 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 52 Behandlungstage pro Jahr und 208 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

### **Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)**

Die Angaben zur Therapie mit Interferon beta-1a s. c. wurden der Fachinformation von Rebif® 44 µg entnommen (6).

Die empfohlene Dosis beträgt 44 µg, verabreicht dreimal wöchentlich als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 156 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 156 Behandlungstage pro Jahr und 624 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

### **Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)**

Die Angaben zur Therapie mit Peginterferon beta-1a s. c. wurden der Fachinformation von Plegridy® 125 µg entnommen (4).

Die empfohlene Dosis beträgt 125 µg, verabreicht alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 26 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 26 Behandlungstage pro Jahr und 104 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

**Interferon beta-1b s. c. (Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>)**

Die Angaben zur Therapie mit Interferon beta-1b s. c. wurden der Fachinformation von Betaferon<sup>®</sup> und Extavia<sup>®</sup> entnommen (1, 8).

Die empfohlene Dosis beträgt 250 µg (8,0 Mio. I.E. in 1 ml Lösung), verabreicht alle zwei Tage als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 182,5 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 182,5 Behandlungstage pro Jahr und 730 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

**Glatirameracetat s. c. (Copaxone<sup>®</sup> 20 mg, Clift<sup>®</sup>)**

Die Angaben zur Therapie mit Glatirameracetat s. c. wurden der Fachinformation von Copaxone<sup>®</sup> 20 mg und Clift<sup>®</sup> entnommen (10, 12).

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg, verabreicht einmal täglich als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 365 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr und 1.460 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

**Glatirameracetat s. c. (Copaxone<sup>®</sup> 40 mg)**

Die Angaben zur Therapie mit Glatirameracetat s. c. wurden der Fachinformation von Copaxone<sup>®</sup> 40 mg entnommen (11).

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg, verabreicht dreimal wöchentlich als subkutane Injektion. Es wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen. Dies entspricht 156 Behandlungen pro Jahr. Es ergeben sich 156 Behandlungstage pro Jahr und 624 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

**Daclizumab (Zinbryta<sup>®</sup>)**

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (13).

Die Angaben zur Therapie mit Daclizumab wurden der aktuellen Fachinformation von Zinbryta<sup>®</sup> 150 mg Injektionslösung in einer/-m Fertigspritze/Fertigpen entnommen (13).

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg, verabreicht einmal pro Monat als subkutane Injektion. Es ergeben sich 12 Behandlungstage pro Jahr und 48 Behandlungstage bei einer Therapiedauer von vier Jahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Zwei einjährige Behandlungsphasen gefolgt von einer zweijährigen Beobachtungsphase Behandlungsphase: 2 Behandlungswochen pro Jahr Behandlungswoche: 4 - 5 Behandlungstage mit insgesamt 4 - 10 Tabletten zu 10 mg, abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 3-14) Beobachtungsphase: keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten	Gesamttherapie dauer: 4 Jahre 1. und 2. Jahr: 8 - 10 Tage 3. und 4. Jahr: 0 Tage
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Fingolimod (Gilenya®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x täglich	365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Zwei Behandlungsphasen Behandlungsphase im ersten Jahr: 12 mg pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen Behandlungsphase im zweiten Jahr: 12 mg pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen	1. Jahr: 5 2. Jahr: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8
Natalizumab (Tysabri®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x alle 4 Wochen	13 Therapiedauer 4 Jahre: 52
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52 Therapiedauer 4 Jahre: 208

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungst age pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, alle 2 Wochen	26 Therapiedauer 4 Jahre: 104
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Clift®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x täglich	365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 3 x wöchentlich	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierlich, 1 x monatlich	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: Beziehungsweise; ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; z. B. Zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-13)</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	1. und 2. Jahr: 8 - 10 Tage pro Jahr 3. und 4. Jahr: 0 Tage	10 - 20 mg pro Einnahmetag abhängig vom Körpergewicht	1. und 2. Jahr <sup>a</sup> : Frauen: 120 mg <sup>b</sup> pro Jahr 353 DDD Männer: 150 mg <sup>c</sup> pro Jahr 441 DDD 3. und 4. Jahr: 0 mg Therapiedauer 4 Jahre: Frauen: 240 mg 706 DDD Männer: 300 mg 706 DDD
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Fingolimod (Gilenya®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460	0,5 mg	182,5 mg 365 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 730 mg 1.460 DDD
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	1. Behandlungsjahr: 5 2. Behandlungsjahr: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8	12 mg	1. Behandlungsjahr: 60 mg 462 DDD 2. Behandlungsjahr: 36 mg 277 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 96 mg 738 DDD
Natalizumab (Tysabri®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	13 Therapiedauer 4 Jahre: 52	300 mg	3.900 mg 390 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 15.600 mg 1.560 DDD
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	52 Therapiedauer 4 Jahre: 208	30 µg	1.560 µg 363 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 6.240 µg 1.452 DDD

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	44 µg	6.864 µg 364 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 27.456 µg 1.456 DDD
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	26 Therapiedauer 4 Jahre: 104	125 µg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.250 µg 365 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 13.000 µg 1.460 DDD
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	182,5 Therapiedauer 4 Jahre: 730	250 µg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 45.625 µg 365 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 182.500 µg 1.460 DDD
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Clift®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	365 Therapiedauer 4 Jahre: 1.460	20 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.300 mg 365 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 29.200 mg 1.460 DDD
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	156 Therapiedauer 4 Jahre: 624	40 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg 312 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 24.960 mg 1.248 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48	150 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.800 mg 360 DDD Therapiedauer 4 Jahre: 7.200 mg 1.440 DDD
<p>a: Gemäß des MS-Registers der DMSG sind 73,6 % aller an RRMS erkrankten Personen weiblich. Aufgrund der ungleichen Geschlechterverteilung wird der Jahresdurchschnittsverbrauch separat nach Geschlecht angegeben (14).</p> <p>b: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Frauen in der deutschen Bevölkerung von 68,4 kg (15).</p> <p>c: Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von Männern in der deutschen Bevölkerung von 84,3 kg (15).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; ggf.: Gegebenenfalls; i. m.: Intramuskulär; kg: Kilogramm; µg: Mikrogramm; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan</p> <p>Quelle: (1-12)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)

Die Gesamttherapiedauer ist vier Jahre, zusammengesetzt aus zwei einjährigen Behandlungsphasen und einer zweijährigen Beobachtungsphase.

Gemäß der Fachinformation von MAVENCLAD® wird eine körperlsgewichtsabhängige kumulative Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre empfohlen, verabreicht während einer Behandlungsphase mit 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Behandlungsmonats. Jede Behandlungswoche besteht aus vier bis fünf Behandlungstagen, an denen die Patienten abhängig vom Körpergewicht 1 oder 2 Cladribin-Tabletten (10 mg oder 20 mg) einnehmen (Tabelle 3-14). In jeder Behandlungsphase werden somit gewichtsabhängig 8 bis 20 Tabletten zu 10 mg verabreicht. In den Folgejahren drei und vier ist keine weitere Tabletteneinnahme erforderlich. Aus diesen Angaben ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch (7).

Tabelle 3-14: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) pro Jahr und Behandlungswoche

Gewicht [kg]	Anzahl 10 mg Tabletten pro Behandlungswoche	
	Woche 1	Woche 2
40 - < 50	4 Tabletten	4 Tabletten
50 - < 60	5 Tabletten	5 Tabletten
60 - < 70	6 Tabletten	6 Tabletten
70 - < 80	7 Tabletten	7 Tabletten
80 - < 90	8 Tabletten	7 Tabletten
90 - < 100	9 Tabletten	8 Tabletten
100 - < 110	10 Tabletten	9 Tabletten
≥ 110	10 Tabletten	10 Tabletten

kg: Kilogramm; mg: Milligramm  
Quelle: (7)

Die amtliche Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 listet noch keine DDD für Cladribin (16). Diese wird voraussichtlich 0,34 mg oral betragen.

#### Resultierender Jahresdurchschnittsverbrauch von Cladribin-Tabletten pro Patient

Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. und 2. Jahr basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht:

- Frauen: 120 mg (entspricht 12 Cladribin-Tabletten à 10 mg im Durchschnitt) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,4 kg (15)

DDD pro Jahr:

$$120 \text{ mg} : 0,34 \text{ mg} = 353$$

- Männer: 150 mg (entspricht 15 Cladribin-Tabletten à 10 mg) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,3 kg (15)

DDD pro Jahr:

$$150 \text{ mg} : 0,34 \text{ mg} = 441$$

Im 3. und 4. Jahr erfolgt keine Behandlung mit Cladribin-Tabletten.

- Frauen:  
Therapiedauer 4 Jahre:  
 $120 \text{ mg} \times 2 = 240 \text{ mg}$

Dies ergibt für Frauen einen Verbrauch pro Jahr von 352,94 DDD (gerundet 353 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 706 DDD.

- Männer:  
Therapiedauer 4 Jahre:  
 $150 \text{ mg} \times 2 = 300 \text{ mg}$

Die ergibt für Männer einen Verbrauch pro Jahr von 441,18 DDD (gerundet 441 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 882 DDD.

### **Fingolimod (Gilenya®)**

Für Fingolimod ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (16) eine DDD von 0,5 mg oral angegeben. Laut der Fachinformation zu Gilenya® ist eine tägliche Einnahme einer Kapsel Fingolimod zu 0,5 mg empfohlen (9).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:  
 $0,5 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 182,5 \text{ mg}$

Therapiedauer 4 Jahre:  
 $182,5 \text{ mg} \times 4 = 730 \text{ mg}$

DDD pro Jahr:  
 $182,5 \text{ mg} : 0,5 \text{ mg} = 365 \text{ DDD}$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 365 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren rund 1.460 DDD.

### **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Für Alemtuzumab ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (16) eine DDD von 0,13 mg parenteral für den ATC-Index L04AA34 (Immunsuppressiva) angegeben. Laut der Fachinformation zu Lemtrada® wird eine Verabreichung von 12 mg im 1. Behandlungsjahr an 5 aufeinander folgenden Tagen und im 2. Behandlungsjahr an 3 aufeinander folgenden Tagen empfohlen (5).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient im 1. Behandlungsjahr:  
 $12 \text{ mg} \times 5 \text{ Tage} = 60 \text{ mg}$

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient im 2. Behandlungsjahr:  
 $12 \text{ mg} \times 3 = 36 \text{ mg}$

Therapiedauer 4 Jahre:  
 $60 \text{ mg} + 36 \text{ mg} = 96 \text{ mg}$

DDD pro Jahr:

Im 1. Behandlungsjahr:  
 $60 \text{ mg} : 0,13 \text{ mg} = 461,54 \text{ DDD}$

Im 2. Behandlungsjahr:

$$36 \text{ mg} : 0,13 \text{ mg} = 276,92 \text{ DDD}$$

Gesamt:

$$96 \text{ mg} : 0,13 \text{ mg} = 738,46$$

Dies ergibt einen Verbrauch von gerundet 461,54 (gerundet 462 DDD) im 1. Behandlungsjahr und 276,92 DDD (gerundet 277 DDD) im 2. Behandlungsjahr. Der Verbrauch über die Therapiedauer von vier Jahren liegt 738,46 DDD (gerundet 738 DDD).

### **Natalizumab (Tysabri®)**

Für Natalizumab ist gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (16) eine DDD von 10 mg parenteral angegeben. Laut der Fachinformation zu Tysabri® wird eine Verabreichung alle 4 Wochen zu 300 mg empfohlen (3).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$300 \text{ mg} \times 13 \text{ Tage} = 3.900 \text{ mg}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$3.900 \text{ mg} \times 4 = 15.6000 \text{ mg}$$

DDD pro Jahr:

$$3.900 \text{ mg} : 10 \text{ mg} = 390 \text{ DDD}$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 390 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.560 DDD.

### **Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Interferon beta-1a i. m. 4,3 µg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Avonex® wird eine einmal wöchentliche Verabreichung von 30 µg empfohlen (2).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$30 \text{ µg} \times 52 \text{ Tage} = 1.560 \text{ µg}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$1.560 \text{ µg} \times 4 = 6.240 \text{ µg}$$

DDD pro Jahr:

$$1.560 \text{ µg} : 4,3 \text{ µg} = 362,79$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 362,79 DDD (gerundet 363 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 1.452 DDD.

**Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Interferon beta-1a s. c. 18,86 µg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Rebif® 44 µg wird eine dreimal wöchentliche Verabreichung von 44 µg empfohlen (6).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$44 \mu\text{g} \times 156 \text{ Tage} = 6.864 \mu\text{g}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$6.864 \mu\text{g} \times 4 = 27.456 \mu\text{g}$$

DDD pro Jahr:

$$6.864 \mu\text{g} : 18,86 \mu\text{g} = 363,94$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 363,94 DDD (gerundet 364 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 1.465 DDD.

**Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Peginterferon beta-1a s. c. 8,9 µg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Plegridy® 125 µg wird eine Verabreichung von 125 µg alle zwei Wochen empfohlen (4).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$125 \mu\text{g} \times 26 \text{ Tage} = 3.250 \mu\text{g}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$3.250 \mu\text{g} \times 4 = 13.000 \mu\text{g}$$

DDD pro Jahr:

$$3.250 \mu\text{g} : 8,9 \mu\text{g} = 365,17$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 365,17 DDD (gerundet 365 DDD) und über die Therapiedauer von vier Jahren gerundet 1.460 DDD.

**Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Interferon beta-1b s. c. vier Millionen Einheiten parenteral, entsprechend 125 µg (16). Laut der Fachinformation zu Betaferon® und Extavia® wird eine Verabreichung von 250 µg alle zwei Tage empfohlen (1, 8).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$250 \mu\text{g} \times 182,5 \text{ Tage} = 45.625 \mu\text{g}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$45.625 \mu\text{g} \times 4 = 182.500 \mu\text{g}$$

DDD pro Jahr:

$$45.625 \mu\text{g} : 125 \mu\text{g} = 365 \text{ DDD}$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 365 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.460 DDD.

### **Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Clift®)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Glatirameracetat s. c. 20 mg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Copaxone® 20 mg und Clift® wird eine tägliche Verabreichung von 20 mg empfohlen (10, 12).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$20 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 7.300 \text{ mg}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$7.300 \text{ mg} \times 4 = 29.200 \text{ mg}$$

DDD pro Jahr:

$$7.300 \text{ mg} : 20 \text{ mg} = 365 \text{ DDD}$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 365 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.460 DDD.

### **Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg)**

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Glatirameracetat s. c. 20 mg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Copaxone® 40 mg wird eine dreimal wöchentliche Verabreichung von 40 mg empfohlen (11).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$40 \text{ mg} \times 156 \text{ Tage} = 6.240 \text{ mg}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$6.240 \text{ mg} \times 4 = 24.960 \text{ mg}$$

DDD pro Jahr:

$$6.240 \text{ mg} : 20 \text{ mg} = 312 \text{ DDD}$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 312 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.248 DDD.

**Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)**

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (13).

Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beträgt die DDD für Daclizumab im Therapiegebiet Multiple Sklerose 5 mg parenteral (16). Laut der Fachinformation zu Zinbryta® 150 mg wird eine einmal monatliche Verabreichung von 150 mg empfohlen (13).

Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:

$$150 \text{ mg} \times 12 \text{ Tage} = 1.800 \text{ mg}$$

Therapiedauer 4 Jahre:

$$1.800 \text{ mg} \times 4 = 7.200 \text{ mg}$$

DDD pro Jahr:

$$1.800 \text{ mg} : 5 \text{ mg} = 360 \text{ DDD}$$

Dies ergibt einen Verbrauch pro Jahr von 360 DDD und über die Therapiedauer von vier Jahren 1.440 DDD.

**3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>			<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten 10 mg (MAVENCLAD®)	10 mg Tabletten (1 Tablette)	PZN: 12900884	2.663,16	2.512,57 [1,77 <sup>a</sup> ; 148,82 <sup>b</sup> ]
	10 mg Tabletten (4 Tabletten)	PZN: 12900890	10.480,68	9.883,63 [1,77 <sup>a</sup> ; 595,28 <sup>b</sup> ]
	10 mg Tabletten (6 Tabletten)	PZN: 12900915	15.692,35	14.797,66 [1,77 <sup>a</sup> ; 892,92 <sup>b</sup> ]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	0,5 mg Hartkapseln (28 Stück)	PZN: 06839695	1.841,98	1.738,29 [1,77 <sup>a</sup> ; 101,92 <sup>b</sup> ]
	0,5 mg Hartkapseln (98 Stück)	PZN: 07713335	6.303,61	5.945,11 [1,77 <sup>a</sup> ; 356,73 <sup>b</sup> ]
Alemtuzumab 12 mg (Lemtrada®)	1,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 mg/ml	PZN: 10047422	10.653,50	10.046,58 [1,77 <sup>a</sup> ; 605,15 <sup>b</sup> ]
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	15 ml Infusionslösung- Konzentrat 20 mg/ml	PZN: 04971976	2.153,27	2.031,80 [1,77 <sup>a</sup> ; 119,70 <sup>b</sup> ]
Interferon beta-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (4 Stück)	PZN: 07687520	1.781,88	1.512,82 [1,77 <sup>a</sup> ; 267,29 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (12 Stück)	PZN: 07687543	5.231,00	4.661,27 [1,77 <sup>a</sup> ; 567,96 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (4 Stück)	PZN: 01902762	1.707,23	1.551,62 [1,77 <sup>a</sup> ; 153,84 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (12 Stück)	PZN: 01902822	5.112,60	4.639,47 [1,77 <sup>a</sup> ; 471,36 <sup>b</sup> ]
Interferon beta-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®) <sup>c</sup>	1,5 ml Injektionslösung in Patrone (4 Stück)	PZN: 05352761	1.972,56	1.735,33 [1,77 <sup>a</sup> ; 235,46 <sup>b</sup> ]
	1,5 ml Injektionslösung in Patrone (12 Stück)	PZN: 06575871	5.803,04	5.094,90 [1,77 <sup>a</sup> ; 706,37 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (12 Stück)	PZN: 00101936	1.930,94	1.698,83 [1,77 <sup>a</sup> ; 230,34 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (12 Stück)	PZN: 07777217	1.972,56	1.720,91 [1,77 <sup>a</sup> ; 249,88 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>			<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Peginterferon beta-1a s. c. 125 µg/0,5 ml (Plegridy®) <sup>c</sup>	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (6 Stück)	PZN: 10318565	5.304,54	5.003,10 [1,77 <sup>a</sup> ; 299,67 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (6 Stück)	PZN: 10318536	5.304,54	5.003,10 [1,77 <sup>a</sup> ; 299,67 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze (2 Stück)	PZN: 10318559	1.806,40	1.704,74 [1,77 <sup>a</sup> ; 99,89 <sup>b</sup> ]
	0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen (2 Stück)	PZN: 10318513	1.806,40	1.704,74 [1,77 <sup>a</sup> ; 99,89 <sup>b</sup> ]
Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (45 Stück)	PZN: 09013174	4.140,11	3.938,48 [1,77 <sup>a</sup> ; 199,86 <sup>b</sup> ]
	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (42 Stück)	PZN: 05900435	3.867,92	3.679,61 [1,77 <sup>a</sup> ; 186,54 <sup>b</sup> ]
	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (15 Stück)	PZN: 07012992	1.445,12	1.375,29 [1,77 <sup>a</sup> ; 68,06 <sup>b</sup> ]
Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) <sup>c</sup>	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (3 x 14 Stück)	PZN: 03888977	4.471,69	4.253,83 [1,77 <sup>a</sup> ; 216,09 <sup>b</sup> ]
	Sammelpack mit Einzeldosispritzen Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (14 Stück)	PZN: 03415859	1.569,65	1.493,85 [1,77 <sup>a</sup> ; 74,03 <sup>b</sup> ]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück)	PZN: 05026470	4.573,85	4.296,71 [1,77 <sup>a</sup> ; 275,37 <sup>b</sup> ]
	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (30 Stück)	PZN: 05026441	1.562,82	1.469,27 [1,77 <sup>a</sup> ; 91,78 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>			<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (36 Stück)	PZN: 11013307	3.651,99	3.444,93 [1,77 <sup>a</sup> ; 205,29 <sup>b</sup> ]
	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (12 Stück)	PZN: 11013299	1.246,94	1.176,74 [1,77 <sup>a</sup> ; 68,43 <sup>b</sup> ]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück)	PZN: 11612700	3.400,69	3.235,26 [1,77 <sup>a</sup> ; 163,66 <sup>b</sup> ]
	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze (30 Stück)	PZN: 11612692	1.160,54	1.104,22 [1,77 <sup>a</sup> ; 54,55 <sup>b</sup> ]
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze 150 mg/ml (3 Stück)	PZN: 11660716	6.301,04	5.942,69 [1,77 <sup>a</sup> ; 356,58 <sup>b</sup> ]
	1 ml Injektionslösung in Fertigspritze 150 mg/ml (1 Stück)	PZN: 11660691	2.138,56	2.017,93 [1,77 <sup>a</sup> ; 118,86 <sup>b</sup> ]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung.  b: Beinhaltet Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) und Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).  c: Artikel mit von der empfohlenen Dosis abweichender Wirkstärke, welche lediglich der Dosisanpassung zu Behandlungsbeginn oder der Behandlung bei Unverträglichkeiten dienen, sind nicht aufgeführt.  GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; s. c.: Subkutan  Quelle: (17)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße und der Apothekenverkaufspreis wurden der Lauertaxe (<http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt. In der folgenden detaillierten Darstellung der Kosten ist pro Wirkstoff die wirtschaftlichste Alternative aufgeführt. Für Cladribin-Tabletten sind alle Packungsgrößen dargestellt.

**Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) 10 mg Tabletten**Cladribin-Tabletten (1 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD® beträgt 2.663,16 € pro Packung mit 1 Tablette à 10 mg (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (2.126,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 148,82 €(pro Packung 1 Tablette à 10 mg),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 2.512,57 €pro Packung 1 Tablette à 10 mg

Cladribin-Tabletten (4 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD® beträgt 10.480,68 € pro Packung mit 4 Tabletten à 10 mg (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (8.504,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 595,28 €(pro Packung 4 Tabletten à 10 mg),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 9.883,63 €pro Packung 4 Tabletten à 10 mg

Cladribin-Tabletten (6 Stück)

Der Apothekenverkaufspreis für MAVENCLAD® beträgt 15.692,35 € pro Packung mit 6 Tabletten à 10 mg (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (12.756,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 892,92 €(pro Packung 6 Tabletten à 10 mg),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 14.797,66 € pro Packung 6 Tabletten à 10 mg

### **Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg Hartkapseln (98 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Gilenya® 0,5 mg beträgt 6.303,61 € pro Packung mit 98 Hartkapseln (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5.096,10 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 356,73 € (pro 98er Packung Hartkapseln)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.945,11 € pro 98er Packung Hartkapseln à 0,5 mg

### **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Der Apothekenverkaufspreis für Lemtrada® 12 mg beträgt 10.653,50 € pro Packung mit 1,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 mg/ml (insgesamt 12 mg) (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (8.645 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 605,15 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 10.046,58 € pro Packung mit 1,2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 10 mg/ml

### **Natalizumab (Tysabri®)**

Der Apothekenverkaufspreis für Tysabri® 300mg beträgt 2.153,27 € pro Packung mit 15 ml Infusionslösungs-Konzentrat 20 mg/ml (insgesamt 300 mg) (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Herstellerrabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (1.710,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 119,70 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 2.031,80 € pro Packung mit 15 ml Infusionslösungskonzentrat 20 mg/ml

#### **Interferon beta-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung in Fertigpen (4 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Avonex® 30 µg/0,5 ml Injektionslösung in Fertigpen à 0,5 ml (4 Stück) beträgt 1.781,88 € (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (1.407,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 98,49 €
- Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Höhe von 168,80 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 1.512,82 € pro 4 Fertigpen 30 µg/0,5 ml Injektionslösung à 0,5 ml.

#### **Interferon beta-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®) Injektionslösung in Patronen (12 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Rebif® 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in Patronen à 1,5 ml (12 Stück) beträgt 5.803,04 € (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (4.687,70 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 328,14 €
- Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Höhe von 378,23 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.094,90 € pro 12 Patronen 44 µg/0,5 ml Injektionslösung à 1,5 ml.

**Peginterferon beta-1a s. c. 125 µg/0,5 ml (Plegridy®) Injektionslösung in Fertigspritze (6 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Plegridy® 125 µg/0,5 ml Injektionslösung in Fertigspritze à 0,5 ml (6 Stück) beträgt 5.304,54 € (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (4.281,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 299,67 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.003,10 € pro 6 Fertigspritzen 125 µg/0,5 ml Injektionslösung à 0,5 ml.

**Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (45 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (45 Stück) à 1,2 ml beträgt 4.140,11 € (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (3.330,99 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 199,86 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 3.938,48 € pro 45 Stück Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 1,2 ml.

**Interferon beta-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (3 x 14 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Betaferon® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (3 x 14 Stück) à 1,2 ml beträgt 4.471,69 €(Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (3.601,51 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 216,09 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 4.253,83 € pro 3 x 14 Stück Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 1,2 ml.

**Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück) à 1 ml beträgt 4.573,85 €(Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (3.684,86 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 257,94 €
- Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Höhe von 17,43 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 4.296,71 € pro 90 Stück Injektionslösung in Fertigspritze à 1 ml

**Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®) Injektionslösung in Fertigspritze (36 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in Fertigspritze (36 Stück) à 1 ml beträgt 3.651,99 €(Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (2.932,75 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 205,29 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 3.444,93 € pro 36 Stück Injektionslösung in Fertigspritze à 1 ml

#### **Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®) Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück)**

Der Apothekenverkaufspreis für Clift® 20 mg/ml Injektionslösung in Fertigspritze (90 Stück) à 1 ml beträgt 3.400,69 € (Tabelle 3-15).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (2.727,72 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 163,66 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 3.235,26 € pro 90 Stück Injektionslösung in Fertigspritze à 1 ml

#### **Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)**

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (13).

Der Apothekenverkaufspreis für Zinbryta® 150 mg beträgt 6.301,04 € pro Packung mit 1 ml Injektionslösung in Fertigspritze/Fertigpen (3 Stück) à 150 mg/ml (PZN: 11660716)

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (5.094,00 €) nach § 130a Abs. 1 SGB V: 356,58 €
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 1,77 €

Daraus resultieren für die GKV die folgenden Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte:

- 5.942,69 € pro 3 Stück Injektionslösung in Fertigspritze à 150 mg

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor Verabreichung im 1. Behandlungsjahr</li> <li>• Vor Verabreichung im 2. Behandlungsjahr</li> <li>• 2 und 6 Monate nach Behandlung im jeweiligen Behandlungsjahr</li> </ul>	Jahr 1: 3 Jahr 2: 3 Gesamttherapiedauer: 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Ggf. zusätzlich wenn klinisch indiziert</li> </ul>	
		Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapiedauer: 2
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Tuberkulose	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapiedauer: 2
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Hepatitis B und C	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapiedauer: 2
		Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Vor Initiierung der Behandlung bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 1
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung <sup>a</sup> Impfstoff: z. B. Varivax® PZN 02464005	Vor Initiierung der Behandlung bei Antikörpernegativen Patienten	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 1
		Schwangerschaftstest	Vor Initiierung der Behandlung in Jahr 1 und Jahr 2 bei Frauen im gebärfähigen Alter	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Gesamttherapiedauer: 2
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Fingolimod (Gilenya®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	EKG-, sowie Puls und Blutdruckmessungen	Vor Initiierung der Behandlung bis 6 Stunden nach der ersten Dosis; stündliche Messungen von Puls und Blutdruck	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung, nach 3 Monaten, danach mindestens jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung, Lebertransaminasen zusätzlich in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 und regelmäßig danach.	5 Therapiedauer 4 Jahre: 20
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Vor Initiierung der Behandlung und Wiederholung im Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	2 Therapiedauer 4 Jahre: 2
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	Vor Initiierung der Behandlung bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Vor Initiierung der Behandlung bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung <sup>a</sup> + Impfstoff: z. B. Varivax <sup>®</sup> PZN 02464005	Vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Schwangerschaftstest	Vor Initiierung der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
Alemtuzumab (Lemtrada <sup>®</sup> )	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Verabreichung der Infusion; Ärztliche Leistung	Während der Verabreichung der Infusion über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern <sup>b</sup>	Vor der Verabreichung	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Trägersubstanz z. B. Kochsalz- lösung 100 ml 0,9 % 10 St. PZN 0878352	100 ml Lösungsmittel je Infusion	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 8
		Vorbehandlung mit Kortiko- steroiden z. B. Methyl- prednisolon acis® 1.000 mg 3 St. PZN 11729885	Vor der Verabreichung an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase	Jahr 1: 3 Jahr 2: 3 Therapiedauer 4 Jahre: 6
		Prophylaxe mit oralen Anti- herpetika z. B. Aciclovir 200 mg 100 Stück PZN 00870474	Bei Beginn einer jeden Behandlungsphase und einen Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus	Jahr 1: 72 Jahr 2: 68 Therapiedauer 4 Jahre: 140
		Untersuchung Humanes Immundefizienz- Virus (HIV)	Vor Initiierung der Behandlung	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend monatlich	Jahr 1: 12 Jahr 2: 12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
		Nierenfunktions- test Kreatinin- Clearance	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend monatlich	Jahr 1: 12 Jahr 2: 12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend alle 3 Monate	Jahr 1: 4 Jahr 2: 4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		HPV-Screening	Jährliches Screening bei Frauen	Jahr 1: 1 Jahr 2: 1 Therapiedauer 4 Jahre: 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Untersuchung auf Hepatitis B- und Hepatitis C-Virus Infektion	Vor Initiierung der Behandlung bei Patienten hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Vor Initiierung der Behandlung bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung <sup>a</sup> + Impfstoff: z. B. Varivax <sup>®</sup> PZN 02464005	Vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 1 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 Jahre: 1
Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> )	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Verabreichung der Infusion; Ärztliche Leistung	Während der Verabreichung und Überwachung bis 1 Stunde nach der Infusion	13 Therapiedauer 4 Jahre: 52
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern <sup>b</sup>	Vor der Verabreichung	13 Therapiedauer 4 Jahre: 52
		Trägersubstanz z. B. Kochsalzlösung 100 ml 0,9 % 20 x Flasche PZN 03563318	100 ml Lösungsmittel je Infusion	13 Therapiedauer 4 Jahre: 52
		Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
Interferon beta-1a i. m. (Avonex <sup>®</sup> )	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	Kontinuierlich während der Behandlung	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	Kontinuierlich während der Behandlung	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Kontinuierlich während der Behandlung	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung, nach Monat 1, 3 und 6, danach in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung, nach Monat 1,3 und 6, danach in regelmäßigen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Vor Initiierung der Behandlung und bei abnormen Werten alle 6 bis 12 Monate danach	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	Bei Initiierung der Behandlung	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Kontinuierlich während der Behandlung	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	Vor Initiierung der Behandlung	1 Therapiedauer 4 Jahre: 1
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend in periodischen Abständen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Kontinuierlich während der Behandlung bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung	2 Therapiedauer 4 Jahre: 8
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Copaxone® 40 mg, Clift®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Nierenfunktions-test Kreatinin-Clearance	Kontinuierlich während der Behandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	Kontinuierlich während der Behandlung bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	Kontinuierlich während der Behandlung alle 3 Monate	4 Therapiedauer 4 Jahre: 16
		Leberfunktions-test (Transaminasen, Bilirubin)	Vor Initiierung der Behandlung und anschließend monatlich	12 Therapiedauer 4 Jahre: 48
<p>a: Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €(18)</p> <p>b: Anlage 3 Teil 2 Satz 6 zur Hilfstaxe: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (19).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EKG: Elektrokardiogramm; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humanes Papillomavirus; i. m.: Intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; St.: Stück; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-11)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

**Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Cladribin-Tabletten orientieren sich an der Fachinformation zu MAVENCLAD® (7).

Vor der Verabreichung von Cladribin-Tabletten im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten erfolgen. Zusätzlich muss die Untersuchung zwei und sechs Monate nach Behandlung im jeweiligen Behandlungsjahr und ggf. wenn klinisch indiziert wiederholt werden. Es ist von drei Bestimmungen pro Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr ist eine HIV-Infektion auszuschließen und somit eine Untersuchung des Humanen Immundefizienz-Virus vorzunehmen. Es ist von einer Bestimmung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung auf (latente) Tuberkulose erfolgen. Es ist von einer Untersuchung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor der Verabreichung im 1. und 2. Behandlungsjahr muss eine Untersuchung nach Hepatitis B und Hepatitis C erfolgen. Es ist von einer Untersuchung je Behandlungsphase auszugehen.

Vor Beginn einer Behandlung und innerhalb von 3 Monaten sollte eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie erfolgen. Eine MRT-Untersuchung erfolgt standardmäßig im Rahmen einer MS-Behandlung und lässt sich nicht quantifizieren. Aus diesem Grund wird diese Untersuchung in der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten nicht einbezogen.

Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) sollten vor Therapiebeginn auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Es ist von einer Untersuchung in der 1. Behandlungsphase auszugehen.

Für Patienten mit negativem Antikörpertest gegen VZV wird vor Beginn der Behandlung eine VZV-Impfung empfohlen. Als Impfstoff eignet sich zum Beispiel Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung (PZN 02464005). Die Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €(18). Es ist von einer zusätzlichen Leistung in der 1. Behandlungsphase auszugehen.

Vor Behandlungsbeginn im 1. Jahr und im 2. Jahr muss bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es ist von einer Untersuchung im 1. und 2. Behandlungsjahr auszugehen.

**Fingolimod (Gilenya®)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Fingolimod orientieren sich an der Fachinformation zu Gilenya® (9).

Vor Initiierung der Behandlung und sechs Stunden nach der ersten Dosis müssen alle Patienten für den Zeitraum von sechs Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine zusätzliche Kontrolluntersuchung.

Vor Initiierung der Behandlung sollte ein großes Blutbild (Complete Blood count - CBC) vorliegen, welches nicht älter als sechs Monate ist. Es wird empfohlen anschließend diese Untersuchung nach drei Monaten und danach mindestens jährlich zu wiederholen, sowie zusätzlich bei Anzeichen einer Infektion. Pro Jahr wird von zwei Kontrolluntersuchungen ausgegangen.

Drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn wird eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung empfohlen zur frühzeitigen Diagnose eines Makulaödems. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Zu Beginn der Behandlung sollten Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein, welche nicht älter als sechs Monate sind. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten anschließend in den Monaten eins, drei, sechs, neun und zwölf überprüft werden. Anschließend wird empfohlen diese Untersuchung regelmäßig zu vollziehen. Es wird von fünf Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus wird vor Initiierung der Behandlung und anschließend im Laufe der Behandlung wiederholt eine ophthalmologische Untersuchung empfohlen.

Da bereits eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung nach Therapiebeginn empfohlen ist, wird für Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus von zwei zusätzlichen Kontrolluntersuchungen im 1. Behandlungsjahr ausgegangen.

Bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung sollte vor Initiierung der Behandlung eine kardiologische Kontrolluntersuchung erfolgen. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Vor Beginn einer Behandlung und innerhalb von 3 Monaten sollte eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Eine MRT-Untersuchung erfolgt standardmäßig im Rahmen einer MS-Behandlung und lässt sich nicht quantifizieren. Aus diesem Grund wird diese Untersuchung in der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten nicht einbezogen.

Es wird empfohlen, Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) vor Therapiebeginn auf Antikörper gegen VZV zu testen. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Bei Patienten mit negativem Antikörpertest gegen VZV sollte eine VZV-Impfung vor Beginn der Behandlung erfolgen. Als Impfstoff eignet sich zum Beispiel Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung (PZN 02464005). Die Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €(18). Es ist von einer zusätzlichen Leistung in der 1. Behandlungsphase auszugehen.

Vor Initiierung der Behandlung muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstest vorliegen. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

### **Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Alemtuzumab orientieren sich an der Fachinformation zu Lemtrada® (5).

Lemtrada® soll als intravenöse Infusionslösung über einen Zeitraum von etwa vier Stunden verabreicht werden. Es ist von einer zusätzlichen ärztlichen Leistung je Applikationstag auszugehen. Im 1. Behandlungsjahr ergeben sich somit 5 zusätzliche Leistungen, im 2. Behandlungsjahr ergeben sich 3 zusätzliche Leistungen.

Vor der Infusion muss der Wirkstoff verdünnt werden. Hierzu wird 1,2 ml Konzentrat in 100 ml 0,9 %-ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5 %-ige Glukose-Infusionslösung gegeben werden. Hierdurch entsteht gemäß Anlage zur Hilfstaxe eine Leistung für Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. Stellvertretend werden die Kosten der Kochsalzlösung 100 ml 0,9 % in 10 Plastikflaschen (PZN 0878352) berücksichtigt.

Im 1. Behandlungsjahr ergeben sich somit je 5 zusätzliche Leistungen, im 2. Behandlungsjahr ergeben sich je 3 zusätzliche Leistungen. Über die Therapiedauer von 4 Jahren wird eine Packung von PZN 0878352 benötigt.

Unmittelbar vor der Verabreichung der Infusionslösung an jedem der ersten drei Tage einer jeden Behandlungsphase sollten die Patienten mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Gemäß klinischer Studien zu Lemtrada® wird hier der Wirkstoff Methylprednisolon 1000 mg 3 mal Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung berücksichtigt (PZN 11729885). Im 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr ergeben sich je 3 zusätzliche Einnahmen. Im 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr wird je eine Packung von PZN 11729885 benötigt.

Am ersten Tag einer Behandlungsphase beginnend und mindestens einen Monat über den Abschluss der Behandlungsphasen hinaus sollte eine Prophylaxe mit oralen Antitherpetika durchgeführt werden. Gemäß klinischer Studien zu Lemtrada® wird hier Aciclovir 200 mg zweimal täglich berücksichtigt (100 Tabletten, z. B. PZN 00870474). Aufgrund fehlender konkreter Angaben wird von je zwei Einnahmen pro Behandlungstag und anschließend je zwei Einnahmen täglich einen Monat (31 Tage) darüber hinaus ausgegangen. Es ergeben sich 72 Einnahmen im 1. Behandlungsjahr und 68 Einnahmen im 2. Behandlungsjahr. Im 1. Behandlungsjahr und 2. Behandlungsjahr wird je eine Packung von PZN 00870474 benötigt.

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist kontraindiziert. Um vor Behandlungsbeginn eine solche Infektion auszuschließen, wird von einer zusätzlichen Kontrolluntersuchung vor Initiierung der Therapie ausgegangen.

Vor Therapiebeginn und anschließend monatlich bis zu 48 Monate nach der letzten Verabreichung sollte ein Blutbild mit Differentialblutbild erstellen werden. Es ergeben sich zwölf Kontrolluntersuchungen pro Jahr.

Vor Therapiebeginn und anschließend monatlich bis zu 48 Monate nach der letzten Verabreichung sollte eine Überwachung des Serum-Kreatinin-Spiegels erfolgen. Es ergeben sich zwölf Kontrolluntersuchungen pro Jahr.

Vor Therapiebeginn und anschließend alle drei Monate wird bis zu 48 Monate nach der letzten Verabreichung sollte ein Test der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Es ergeben sich vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr.

Bei weiblichen Patienten wird empfohlen während der Therapie jährlich einmal ein HPV-Screening durchgeführt werden. Es ergibt sich eine Kontrolluntersuchungen pro Jahr.

Vor Therapiebeginn sollte in Erwägung gezogen werden eine Untersuchung von Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion zu vollziehen. Es ergibt sich eine Kontrolluntersuchung im 1. Behandlungsjahr.

Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) sollten vor Therapiebeginn auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Bei Patienten mit negativem Antikörpertest gegen VZV sollte eine VZV-Impfung vor Beginn der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Als Impfstoff eignet sich zum Beispiel Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung (PZN 02464005). Die Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 € (18). Es ist von einer Impfung und einer ärztlichen Leistung im 1. Behandlungsjahr auszugehen.

Laut Fachinformation von Lemtrada® kann auch eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika in Erwägung gezogen werden, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. Wirkstoff und Dosierung wird jedoch nicht angegeben und liegt somit im Ermessen des einzelnen Arztes. Da eine genaue Angabe der anfallenden Kosten nicht möglich ist, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Kosten der Vormedikation verzichtet.

### **Natalizumab (Tysabri®)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Natalizumab orientieren sich an der Fachinformation zu Tysabri® (3).

Tysabri® wird als intravenöse Infusionslösung über einen Zeitraum von etwa einer Stunde verabreicht. Die Patienten werden eine weitere Stunde darüber hinaus auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet. Es ist von einer zusätzlichen ärztlichen Leistung je Applikationstag auszugehen. Es ergeben sich 13 zusätzliche Leistungen pro Jahr.

Vor der Infusion muss der Wirkstoff verdünnt werden. Hierzu wird das 15 ml Konzentrat in 100 ml 0,9 %-ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) gegeben. Hierdurch entsteht gemäß Anlage zur Hilfstaxe eine Leistung für Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. Stellvertretend werden die Kosten der Kochsalzlösung 100 ml 0,9 % in 20 Flaschen (PZN 03563318) berücksichtigt. Es ergeben sich je 13 zusätzliche Leistungen pro Jahr. Im 1 Behandlungsjahr wird 1 Packung von PZN 03563318 benötigt, über die Therapiedauer von 4 Jahren werden insgesamt 3 Packungen von PZN 03563318 benötigt.

Vor Initiierung der Behandlung wird ein großes Blutbild einschließlich Anzahl der Lymphozyten empfohlen. Es wird von einer Kontrolluntersuchung im 1. Behandlungsjahr ausgegangen.

Vor Beginn einer Behandlung und innerhalb von 3 Monaten sollte eine Eingangsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Anschließend sollte diese Aufnahme mindestens einmal jährlich wiederholt werden. Eine MRT-Untersuchung erfolgt standardmäßig im Rahmen einer MS-Behandlung und lässt sich nicht quantifizieren. Aus diesem Grund wird diese Untersuchung in der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten nicht einbezogen.

### **Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Interferon beta-1a i. m. orientieren sich an der Fachinformation zu Avonex® (2).

Während der Behandlung wird eine Kontrolle des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild und der Thrombozytenzahl empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Während der Behandlung wird eine Kontrolle der chemischen Blutwerte (Elektrolyte) empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

### **Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Interferon beta-1a s. c. orientieren sich an der Fachinformation zu Rebif® 44 µg (6).

Während der Behandlung wird eine Kontrolle des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild und der Thrombozytenzahl empfohlen. Die Kontrolle sollte vor Initiierung der Behandlung, nach einem, drei und sechs Monaten und danach in periodischen Abständen wiederholt werden. Es wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Therapiebeginn sowie nach einem, drei und sechs Monaten werden Untersuchungen der Leberfunktion empfohlen. Es wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen (Bestimmung von Thyrotropin). Es wird von zwei Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

### **Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Peginterferon beta-1a s. c. orientieren sich an der Fachinformation zu Plegridy® 125 µg (4).

Während der Behandlung wird eine Kontrolle des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild und der Thrombozytenzahl empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Vor Beginn der Behandlung soll eine kardiologische Kontrolluntersuchung bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung durchgeführt werden. Im ersten Jahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Während der Behandlung wird eine Kontrolle der chemischen Blutwerte (Elektrolyte) empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen (Bestimmung von Thyrotropin). Es wird von zwei Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenerkrankung wird eine kontinuierliche Kontrolle entsprechender Funktion empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

### **Interferon beta-1b s. c. (Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Interferon beta-1b s. c. orientieren sich an der Fachinformation zu Betaferon<sup>®</sup> und Extavia<sup>®</sup> (1, 8).

Während der Behandlung wird eine Überwachung des Gesamtblutbilds einschließlich differenzieller Bestimmung der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Vor Beginn der Behandlung soll eine kardiologische Kontrolluntersuchung bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung durchgeführt werden. Im ersten Jahr ergibt sich hierdurch eine Kontrolluntersuchung.

Während der Behandlung werden kontinuierliche Tests der Leberfunktion empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Während der Behandlung wird eine Kontrolle der chemischen Blutwerte empfohlen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen (Bestimmung von Thyrotropin). Es wird von zwei Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

### **Glatirameracetat s. c. (Copaxone<sup>®</sup> 20 mg, Copaxone<sup>®</sup> 40 mg, Clift<sup>®</sup>)**

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Glatirameracetat s. c. orientieren sich an der Fachinformation zu Copaxone<sup>®</sup> 20 mg (10), Copaxone<sup>®</sup> 40 mg (11) und Clift<sup>®</sup> (12).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte eine kontinuierliche Kontrolle entsprechender Funktion erfolgen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen sollten kontinuierliche Kontrolluntersuchungen erfolgen. Aufgrund fehlender konkreter Angaben zur Frequenz der Untersuchungen, wird von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

### **Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)**

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (13).

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Anwendung von Daclizumab orientieren sich an der Fachinformation zu Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (13).

Während der Behandlung ist eine Kontrolle des großen Blutbildes als Vorsichtsmaßnahme alle 3 Monate empfohlen.

Vor Therapiebeginn und während der Behandlung mindestens einmal monatlich sowie bis zu vier Monate nach der letzten Zinbryta®-Dosis sollten die Serum-Transaminase- (ALT und AST) und Bilirubin-Werte bestimmt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>	
Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten (GOP 32122)	1,10
Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) (GOP 32576)	4,50
Untersuchung auf latente Infektionen Tuberkulintestung (GOP 02200)	0,95
Untersuchung auf latente Infektionen Hepatitis B und C (GOP 32823)	89,50
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629)	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung	Σ 56,62 4,66 <sup>a</sup>
Impfstoff (z. B. PZN 02464005 Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung)	51,96 <sup>b</sup> [AVP: 56,24; HAP: 35,79]
Schwangerschaftstest (GOP 32132)	1,30

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>	
Kontinuierliche EKG- und Blutdruckmessungen auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie (GOP 05340)	14,53
Großes Blutbild (GOP 32122)	1,10
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211)	13,37
Leberfunktionstest GPT (GOP 32070); GOT (GOP 32069); Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,75
Kardiologische Kontrolluntersuchung Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 13541)	21,80
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629)	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung Impfstoff (z. B. PZN 02464005 Varivax® 1 x Fertigspritze 0,5 ml Fertiglösung)	Σ 56,62 4,66 <sup>a</sup> 51,96 <sup>b</sup> [AVP: 56,24; HAP: 35,79]
Schwangerschaftstest (GOP 32132)	1,30
Verabreichung der Infusion (Alemtuzumab) Ärztliche Leistung: Praxisklinische Betreuung 2 Stunden (GOP 01510) Fakultativer Leistungsinhalt: Infusion(en)	52,86
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern 71,00 €/pro applikationsfertiger Einheit <sup>c</sup>	71,00 <sup>c</sup>
Trägersubstanz für Infusionslösung (Alemtuzumab) 100 ml 0,9 %-ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5 %-ige Glukose-Infusionslösung z. B. PZN 0878352 Kochsalzlösung 0,9 % 10 x Plastikflasche	19,07 <sup>d</sup> [AVP: 20,73; HAP:10,13]
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden z. B. PZN 11729885 Methylprednisolon acis® 1.000 mg 3 x Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung Lösung	143,80 <sup>e</sup> [AVP: 152,28; HAP:111,76]
Prophylaxe mit oralen Antiherpetika z. B. PZN 00870474 Aciclovir 1A Pharma 200 mg 100 Tabletten	23,05 <sup>f</sup> [Festbetrag: 24,82]
Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) (GOP 32576)	4,50
Nierenfunktionstest: Kreatinin-Clearance (GOP 32124)	0,80
Tests der Schilddrüsenfunktion Bestimmung der Laborwerte von Thyrotropin (GOP 32101)	3,00
HPV-Screening (GOP 32819)	28,00
Untersuchung nach latenten Infektionen Hepatitis B und C (GOP 32823)	89,50
Verabreichung der Infusion (Natalizumab) Ärztliche Leistung: Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (GOP 02101)	16,53

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Trägersubstanz für Infusionslösung (Natalizumab) 100 ml 0,9 %-ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5 %-ige Glukose-Infusionslösung z. B. PZN 03563318 Kochsalzlösung 0,9 % 20 x Flasche	31,44 <sup>d</sup> [AVP: 36,35; HAP:19,30]
Chemische Blutwerte, insbesondere Untersuchung der Elektrolyte Kalium (GOP 32081); Calcium (GOP 32082); Natrium (GOP 32083); Chlorid (GOP 32084); Magnesium (GOP 32248)	2,40
<p>a: Erstattung der ärztlichen Leistung erfolgt in der Regel uneinheitlich auf Basis regionaler sowie kassenspezifischer Impfvereinbarungen. In Anlehnung an die GOÄ Ziffer 375 beträgt der einfache Gebührensatz 4,66 €</p> <p>b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Herstellerabgabepreis; Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €</p> <p>c: Anlage 3 Teil 2 Satz 6 zur Hilfstaxe: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (19).</p> <p>d: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V und Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V, Pflichtrabatt der Apotheke (5 % vom Abrechnungsbetrag)</p> <p>e: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % auf den Herstellerabgabepreis, Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €</p> <p>f: Festbetrag; Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V: 1,77 €</p> <p>Abs.: Absatz; AVP: Apothekenverkaufspreis; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HAP: Herstellerabgabepreis, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: Zum Beispiel</p> <p>Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2017; Lauertaxe (<a href="http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx">http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx</a>) mit Abrufdatum 05.10.2017</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Berechnung der ärztlichen Leistungen wurde der aktuelle EBM-Bewertungsmaßstab herangezogen (20). Die berücksichtigten EBM-Ziffern sind in Klammern hinter der Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung aufgeführt. Die Bewertung der Punkte erfolgte mit einem Punktwert von 10,5300 Cent (20).

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Untersuchung der Anzahl der Lymphozyten	Jahr 1: 3,30 (3 x 1,10) Jahr 2: 3,30 (3 x 1,10) Gesamttherapiedauer: 6,60 (6 x 1,10)	Jahr 1: 106.665,90 Jahr 2: 106.665,90 Gesamttherapiedauer: 213.331,80
		Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	Jahr 1: 4,50 (1 x 4,50) Jahr 2: 4,50 (1 x 4,50) Gesamttherapiedauer: 9,00 (2 x 4,50)	Jahr 1: 145.453,50 Jahr 2: 145.453,50 Gesamttherapiedauer: 290.907,00
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Tuberkulose	Jahr 1: 0,95 (1 x 0,95) Jahr 2: 0,95 (1 x 0,95) Gesamttherapiedauer: 1,90 (2 x 0,95)	Jahr 1: 30.706,85 Jahr 2: 30.706,85 Gesamttherapiedauer: 61.413,70
		Untersuchung nach latenten Infektionen insbesondere Hepatitis B und C	Jahr 1: 89,50 (1 x 89,50) Jahr 2: 89,50 (1 x 89,50) Gesamttherapiedauer: 179,00 (2 x 89,50)	Jahr 1: 2.892.908,50 Jahr 2: 2.892.908,50 Gesamttherapiedauer: 5.785.817,00
		Untersuchung auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 11,30 (1 x 11,30) Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 11,30	n. e. <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus Ärztliche Leistung <sup>a</sup> Impfstoff: z. B. PZN 02464005 Varivax <sup>®</sup> MSD Sharp Dohme GmbH	Jahr 1: 56,62 (4,66 + 51,96) Jahr 2: 0 Gesamttherapiedauer: 56,62	n. e. <sup>a</sup>
		Schwangerschaftstest	Jahr 1: 1,30 (1 x 1,30) Jahr 2: 1,30 (1 x 1,30) Gesamttherapiedauer: 2,60 (2 x 1,30)	n. e. <sup>a</sup>
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Fingolimod (Gilenya <sup>®</sup> )	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Kontinuierliche EKG- und Blutdruckmessungen auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie	14,53 (1 x 14,53) Therapiedauer 4 J.: 14,53	469.653,19 Therapiedauer 4 J.: 469.653,19
		Großes Blutbild	2,20 (2 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 8,80 (8 x 1,10)	71.110,60 Therapiedauer 4 J.: 284.442,40
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	13,37 (1 x 13,37) Therapiedauer 4 J.: 13,37	432.158,51 Therapiedauer 4 J.: 432.158,51
		Leberfunktionstest, Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte	3,75 (5 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 15,00 (20 x 0,75)	121.211,25 Therapiedauer 4 J.: 484.845,00
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	26,74 (2 x 13,37) Therapiedauer 4 J.: 26,74	n. e. <sup>a</sup>
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	21,80 (1 x 21,80) Therapiedauer 4 J.: 21,80	n. e. <sup>a</sup>
		Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30 (1 x 11,30) Therapiedauer 4 J.: 11,30	n. e. <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	56,62 (1 x 4,66 + 1 x 51,96) Therapiedauer 4 J.: 56,62	n. e. <sup>a</sup>
		Schwangerschaftstest	1,30 (1 x 1,30) Therapiedauer 4 J.: 1,30	n. e. <sup>a</sup>
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Verabreichung der Infusion	Jahr 1: 264,30 (5 x 52,86) Jahr 2: 158,58 (3 x 52,86) Therapiedauer 4 J.: 422,88	Jahr 1: 8.542.968,90 Jahr 2: 5.125.781,34 Therapiedauer 4 J.: 13.668.750,24
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Jahr 1: 355,00 (5 x 71,00) Jahr 2: 213,00 (3 x 71,00) Therapiedauer 4 J.: 568,00	Jahr 1: 11.474.665,00 Jahr 2: 6.884.799,00 Therapiedauer 4 J.: 18.359.464,00
		Trägersubstanz z. B. PZN 0878352	Jahr 1: 19,07 (1 x 19,07) Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 19,07	Jahr 1: 616.399,61 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 616.399,61
		Vorbehandlung mit Kortikosteroiden z. B. PZN 11729885	Jahr 1: 143,80 (1 x 143,80) Jahr 2: 143,80 (1 x 143,80) Therapiedauer 4 J.: 287,60 (2 x 143,80)	Jahr 1: 4.648.047,40 Jahr 2: 4.648.047,40 Therapiedauer 4 J.: 9.296.094,80
		Prophylaxe mit oralen Antihäpetika z. B. PZN 00870474	Jahr 1: 23,05 (1 x 23,05) Jahr 2: 23,05 (1 x 23,05) Therapiedauer 4 J.: 46,10 (2 x 23,05)	Jahr 1: 745.045,15 Jahr 2: 745.045,15 Therapiedauer 4 J.: 1.490.090,30

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Untersuchung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	Jahr 1: 4,50 (1 x 4,50) Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 4,50	Jahr 1: 145.453,50 Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 145.453,50
		Großes Blutbild	Jahr 1: 13,20 (12 x 1,10) Jahr 2: 13,20 (12 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 52,80 (48 x 1,10)	Jahr 1: 426.663,60 Jahr 2: 426.663,60 Therapiedauer 4 J.: 1.706.654,40
		Nierenfunktionstest Kreatinin-Clearance	Jahr 1: 9,60 (12 x 0,80) Jahr 2: 9,60 (12 x 0,80) Therapiedauer 4 J.: 38,40 (48 x 0,80)	Jahr 1: 310.300,80 Jahr 2: 310.300,80 Therapiedauer 4 J.: 1.241.203,20
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	Jahr 1: 12,00 (4 x 3,00) Jahr 2: 12,00 (4 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 48,00 (16 x 3,00)	Jahr 1: 387.876,00 Jahr 2: 387.876,00 Therapiedauer 4 J.: 1.551.504,00
		HPV-Screening	Jahr 1: 28,00 (1 x 28,00) Jahr 2: 28,00 (1 x 28,00) Therapiedauer 4 J.: 56,00	n. e. <sup>a</sup>
		Untersuchung nach Hepatitis B und C	Jahr 1: 89,50 (1 x 89,50) Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 89,50	n. e. <sup>a</sup>
		Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 11,30 (1 x 11,30) Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 11,30	n. e. <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Jahr 1: 56,62 (1 x 4,66 + 1 x 51,96) Jahr 2: 0 Therapiedauer 4 J.: 56,62	n. e. <sup>a</sup>
Natalizumab (Tysabri®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Verabreichung der Infusion	214,89 (13 x 16,53) Therapiedauer 4 J.: 859,56 (52 x 16,53)	6.945.889,47 Therapiedauer 4 J.: 27.783.557,88
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	923,00 (13 x 71,00) Therapiedauer 4 J.: 3.692,00 (52 x 71,00)	29.834.129,00 Therapiedauer 4 J.: 119.336.516,00
		Trägersubstanz z. B. PZN 03563318	31,44 (1 x 31,44) Therapiedauer 4 J.: 94,32 (3 x 31,44)	1.016.235,12 Therapiedauer 4 J.: 3.048.705,36
		Großes Blutbild	1,10 (1 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 1,10	35.555,30 Therapiedauer 4 J.: 35.555,30
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	142.221,20 Therapiedauer 4 J.: 568.884,80
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	9,60 (4 x 2,40) Therapiedauer 4 J.: 38,40 (16 x 2,40)	310.300,80 Therapiedauer 4 J.: 1.241.203,20
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	96.969,00 Therapiedauer 4 J.: 387.876,00
Interferon beta-1a s. c. (Rebif® 44 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	142.221,20 Therapiedauer 4 J.: 568.884,80
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	96.969,00 Therapiedauer 4 J.: 387.876,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	6,00 (2 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 24,00 (8 x 3,00)	n. e. <sup>a</sup>
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy® 125 µg)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	142.221,20 Therapiedauer 4 J.: 568.884,80
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	21,80 (1 x 21,80) Therapiedauer 4 J.: 21,80	n. e. <sup>a</sup>
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	96.969,00 Therapiedauer 4 J.: 387.876,00
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	9,60 (4 x 2,40) Therapiedauer 4 J.: 38,40 (16 x 2,40)	310.300,80 Therapiedauer 4 J.: 1.241.203,20
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	6,00 (2 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 24,00 (8 x 3,00)	n. e. <sup>a</sup>
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®, Extavia®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	142.221,20 Therapiedauer 4 J.: 568.884,80
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	21,80 (1 x 21,80) Therapiedauer 4 J.: 21,80	n. e. <sup>a</sup>
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	3,00 (4 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 12,00 (16 x 0,75)	96.969,00 Therapiedauer 4 J.: 387.876,00
		Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	9,60 (4 x 2,40) Therapiedauer 4 J.: 38,40 (16 x 2,40)	310.300,80 Therapiedauer 4 J.: 1.241.203,20
		Bestimmung von Thyrotropin (TSH)	6,00 (2 x 3,00) Therapiedauer 4 J.: 24,00 (8 x 3,00)	n. e. <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg, Copaxone® 40 mg, Clift®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Nierenfunktionstest Kreatinin-Clearance	3,20 (4 x 0,80) Therapiedauer 4 J.: 12,80 (16 x 0,80)	n. e. <sup>a</sup>
		Kardiologische Kontrolluntersuchung	87,20 (4 x 21,80) Therapiedauer 4 J.: 348,80 (16 x 21,80)	n. e. <sup>a</sup>
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>				
Daclizumab (Zinbryta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Großes Blutbild	4,40 (4 x 1,10) Therapiedauer 4 J.: 17,60 (16 x 1,10)	142.221,20 Therapiedauer 4 J.: 568.884,80
		Leberfunktionstest (Transaminasen, Bilirubin)	9,00 (12 x 0,75) Therapiedauer 4 J.: 36,00 (48 x 0,75)	290.907,00 Therapiedauer 4 J.: 1.163.628,00
<p>a: Gemäß Fachinformation müssen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nur für Anteile der Zielpopulation durchgeführt werden. Die jeweiligen Anteile sind nicht bekannt. Diese Zusatzkosten werden daher nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einbezogen.</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humanes Papillomavirus; i. m.: Intramuskulär; J.: Jahr; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; n. e.: Nicht ermittelbar; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; z. B.: Zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-11)</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) PZN 12900915 PZN 12900890 PZN 12900884	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: Frauen: 29.595,32 Männer: 37.133,03 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 98,25  <u>Summe:</u> Frauen: 29.693,57 Männer: 37.231,28  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: Frauen: 59.190,64 Männer: 74.266,06 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 196,50  <u>Summe:</u> Frauen: 59.387,14 Männer: 74.462,56	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 1.020.930.858 <sup>c</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 3.175.735  <u>Summe:</u> 1.024.106.593  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.041.861.716 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 6.351.470  <u>Summe:</u> 2.048.213.186
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Fingolimod (Gilenya®) PZN 07713335	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 22.142,50 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 33,85  <u>Summe:</u> 22.176,35  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 88.570,01 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 51,70  <u>Summe:</u> 88.621,71	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 715.712.077 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1.094.134  <u>Summe:</u> 716.806.211  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.862.848.308 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1.671.099  <u>Summe:</u> 2.864.519.407

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Alemtuzumab (Lemtrada®) PZN 10047422	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 1. Jahr: 50.232,90 2. Jahr: 30.139,74 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1. Jahr: 844,52 2. Jahr: 573,23 <u>Summe:</u> 1. Jahr: 51.077,42 2. Jahr: 30.712,97 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 80.372,64 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1.487,35 <u>Summe:</u> 81.859,99	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 1. Jahr: 1.623.678.027 2. Jahr: 974.206.816 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1. Jahr: 27.297.420 2. Jahr: 18.528.513 <u>Summe:</u> 1. Jahr: 1.650.975.447 2. Jahr: 992.735.329 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.597.884.843 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 48.075.614 <u>Summe:</u> 2.645.960.457
Natalizumab (Tysabri®) PZN 04971976	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 26.413,40 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1.170,43 <u>Summe:</u> 27.583,83 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 105.653,60 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 4.646,98 <u>Summe:</u> 110.300,58	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 853.760.328 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 37.831.809 <u>Summe:</u> 891.592.137 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 3.415.041.313 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 150.204.335 <u>Summe:</u> 3.565.245.647
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®) PZN 07687520	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 19.666,66 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 17,00 <u>Summe:</u> 19.683,66	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 635.685.451 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 549.491 <u>Summe:</u> 636.234.942

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 78.666,64 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 68,00 <u>Summe:</u> 78.734,64	<b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.542.741.805 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 2.197.964 <u>Summe:</u> 2.544.939.769
Interferon beta-1a s. c. (Rebif®) PZN 06575871	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 22.077,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 7,40 <u>Summe:</u> 22.085,30 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 88.311,60 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 29,60 <u>Summe:</u> 88.341,20	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 713.623.962 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 239.190 <u>Summe:</u> 713.863.152 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.854.495.847 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 956.761 <u>Summe:</u> 2.855.452.608
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy®) PZN 010318565	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 21.680,10 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 17,00 <u>Summe:</u> 21.697,10 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 86.720,40 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 68,00 <u>Summe:</u> 86.788,40	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 700.765.872 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 549.491 <u>Summe:</u> 701.315.363 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.803.063.489 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 2.197.964 <u>Summe:</u> 2.805.261.453
Interferon beta-1b s. c. (Extavia®) PZN 09013174	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 15.972,72 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 17,00	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 516.286.372 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 549.491

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<u>Summe:</u> 15.989,72  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 63.890,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 68,00 <u>Summe:</u> 63.958,90	<u>Summe:</u> 516.835.863  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.065.145.489 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 2.197.964 <u>Summe:</u> 2.067.343.453
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®) PZN 03888977	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 18.483,90 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 17,00 <u>Summe:</u> 18.500,90  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 73.935,62 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 68,00  <u>Summe:</u> 74.003,62	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 597.455.234 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 549.491 <u>Summe:</u> 598.004.725  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.389.820.938 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 2.197.964  <u>Summe:</u> 2.392.018.902
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg) PZN 05026470	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 17.425,55 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 17.425,55  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 69.702,18 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 69.702,18	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 563.245.927 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0.00 <u>Summe:</u> 563.245.927  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 2.252.983.708 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0.00 <u>Summe:</u> 2.252.983.708
Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg) PZN 11013307	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 14.928,03 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 482.518.714 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0.00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
		<u>Summe:</u> 14.928,03  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 59.712,12 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 59.712,12	<u>Summe:</u> 482.518.714  <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 1.930.074.855 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 1.930.074.855
Glatirameracetat s. c. (Clift®) PZN 011612700	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 13.120,78 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 13.120,78 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 52.483,11 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 52.483,11	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 424.102.864 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 424.102.864 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 1.696.411.457 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 0,00 <u>Summe:</u> 1.696.411.457
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta®) PZN: 11660716	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 23.770,76 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 13,40 <u>Summe:</u> 23.784,16 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 95.083,04 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 53,60 <u>Summe:</u> 95.136,64	<b>Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 768.342.275 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 433.128 <u>Summe:</u> 768.775.404 <b>4-Jahrestherapiekosten:</b> Arzneimittelkosten: 3.073.369.102 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>b</sup> : 1.732.513 <u>Summe:</u> 3.075.101.615

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Werten. Im Dossier dargestellt sind gerundete Werte.</p> <p>b: Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden müssen. Leistungen, die nur für eine bestimmte Patientengruppe notwendig sind, werden aus Vereinfachungsgründen nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt setzen sich aus anteiliger Berechnung der Jahrestherapiekosten von Männern und Frauen zusammen. Gemäß des MS-Registers der DMSG sind 73,6 % aller an RRMS erkrankten Personen weiblich (14).</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; MS: Multiple Sklerose; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan</p>			

Die Kostenbetrachtung für MAVENCLAD<sup>®</sup> fokussiert auf die Darstellung der Kosten bezogen auf die Gesamttherapiedauer von vier Jahren, stellt jedoch auch die Jahrestherapiekosten dar. Deren alleinige Betrachtung wird dem innovativen Applikationsschema nicht gerecht. Die angegebenen MAVENCLAD<sup>®</sup> Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die Behandlungsphasen im 1. und 2. Behandlungsjahr. Über die Behandlungsphasen im 1. und 2. Behandlungsjahr hinaus ist im 3. und 4. Jahr keine weitere Behandlung mit MAVENCLAD<sup>®</sup> nötig. Dementsprechend ist eine Betrachtung einer Behandlungsdauer von vier Jahren auch für Patienten mit den aufgeführten Vergleichstherapien erforderlich. Bei einer isolierten Betrachtung der Jahrestherapiekosten von MAVENCLAD<sup>®</sup> werden diese im Vergleich zu den aufgeführten Vergleichstherapien um ein Vielfaches überschätzt.

Während Therapiekosten zu Lasten der GKV bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien in jedem der vier Jahre anfallen würden, würden sich die Kosten für MAVENCLAD<sup>®</sup> über diesen Therapiezeitraum lediglich verdoppeln. Daher ist die Betrachtung der Therapiekosten für Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) über vier Jahre erforderlich.

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

#### Kosten für das zu bewertende Arzneimittel

Es ergeben sich abhängig vom Geschlecht innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 29.595,32 €- 37.133,03 €

Durchschnittlicher Verbrauch von Frauen:

1. Behandlungswoche: 6 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten)
  2. Behandlungswoche: 6 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten)
- Verbrauch pro Jahr: 12 Tabletten zu 10 mg (2 Packungen 6 Tabletten)

Durchschnittlicher Verbrauch von Männern:

1. Behandlungswoche: 8 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten, 2 Packungen 1 Tablette)
  2. Behandlungswoche: 7 Tabletten zu 10 mg (1 Packung 6 Tabletten, 1 Packung 1 Tablette)
- Verbrauch pro Jahr: 15 Tabletten zu 10 mg (2 Packungen 6 Tabletten, 3 Packungen 1 Tablette)

Frauen:  $2 \times 14.797,66 \text{ €} = 29.595,32 \text{ €}$

Männer:  $2 \times 14.797,66 \text{ €} + 3 \times 2.512,57 \text{ €} = 37.133,03 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 59.190,64 € für Frauen und 74.266,06 € für Männer.

Unter der Annahme, dass 73,6 % der Zielpopulation weiblich sind, ergeben sich Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation in Höhe von 1.020.930.858 € im 1. Behandlungsjahr und 2.041.861.716 € für die Gesamttherapiedauer.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 98,25 € (3,30 € + 4,50 € + 0,95 € + 89,50 €) je Patient zu erwarten. Im 2. Behandlungsjahr sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 98,25 € (3,30 € + 4,50 € + 0,95 € + 89,50 €) je Patient zu erwarten. Für die Gesamttherapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 196,50 € (6,60 € + 9,00 € + 1,90 € + 179,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 3.175.735 € im 1. Behandlungsjahr und bei 6.351.470 € für die Gesamttherapiedauer. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

#### Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

Frauen:  $98,25 \text{ €} + 29.595,32 \text{ €} = 29.693,57 \text{ €}$  pro Patient

Männer:  $98,25 \text{ €} + 37.133,03 \text{ €} = 37.231,28 \text{ €}$  pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

Frauen:  $196,50 \text{ €} + 59.190,64 \text{ €} = 59.387,14 \text{ €}$  pro Patient

Männer:  $196,50 \text{ €} + 74.266,06 \text{ €} = 74.462,56 \text{ €}$  pro Patient

Dies entspricht 1.024.106.593 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.048.213.186 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

**Fingolimod (Gilenya®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 22.142,50 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Gilenya® verwendet: 0,5 mg Hartkapseln (98 Stück) (PZN 07713335).

$365 \text{ Tage} \times 0,5 \text{ mg} = 182,5 \text{ mg je Patient und Jahr}$

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 3,72 Packungen pro Jahr.

$3,724490 \text{ Packungen} \times 5.945,11 \text{ €} = 22.142,50 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei  $22.142,50 \text{ €} \times 4 = 88.570,01 \text{ €}$

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 715.712.077 € im 1. Behandlungsjahr und 2.862.848.308 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 33,85 € (14,53 € + 2,20 € + 13,37 € + 3,75 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 51,70 € (14,53 € + 8,80 € + 13,37 € + 15,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 1.094.134 € im ersten und 1.671.099 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

$33,85 \text{ €} + 22.142,50 \text{ €} = 22.176,35 \text{ € pro Patient}$

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

$51,70 \text{ €} + 88.570,01 \text{ €} = 88.621,71 \text{ € pro Patient}$

Dies entspricht 716.806.211 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.864.519.407 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

**Alemtuzumab (Lemtrada®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel in Höhe von 50.232,90 € und im 2. Behandlungsjahr in Höhe von 30.139,74 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die einzig verfügbare Packung von Lemtrada® verwendet: 12 mg in 1,2 ml Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stück) (PZN 10047422).

Im 1. Behandlungsjahr: 5 Tage x 12 mg = 60 mg je Patient

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 5 Packungen im 1. Behandlungsjahr.

5 Packungen x 10.046,58 € = 50.232,90 €

Im 2. Behandlungsjahr: 3 Tage x 12 mg = 36 mg je Patient

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 3 Packungen pro Jahr.

3 Packungen x 10.046,58 € = 30.139,74 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei

50.232,90 € + 30.139,74 € = 80.372,64 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 1.623.678.027 € im 1. Behandlungsjahr, 974.206.816 € im 2. Behandlungsjahr und 2.597.884.843 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 844,52 € (264,30 € + 355,00 € + 19,07 € + 143,80 € + 23,05 € + 4,50 € + 13,20 € + 9,60 € + 12,00 €) je Patient zu erwarten, im 2. Behandlungsjahr in Höhe von 573,23 € (158,58 € + 213,00 € + 143,80 € + 23,05 € + 13,20 € + 9,60 € + 12,00 €). Im 3. und 4. Behandlungsjahr sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 69,60 € zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 1.487,35 € (422,88 € + 568,00 € + 19,07 € + 287,60 € + 46,10 € + 4,50 € + 52,80 € + 38,40 € + 48,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 27.297.420 € im ersten, 18.528.513 € im 2. Behandlungsjahr und 48.075.614 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

Erstes Behandlungsjahr:  $844,52 \text{ €} + 50.232,90 \text{ €} = 51.077,42 \text{ €}$  pro Patient

Zweites Behandlungsjahr:  $573,23 \text{ €} + 30.139,74 \text{ €} = 30.712,97 \text{ €}$  pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

$1.487,35 \text{ €} + 80.372,64 \text{ €} = 81.859,99 \text{ €}$  pro Patient

Dies entspricht  $1.650.975.447 \text{ €}$  für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr,  $992.735.329 \text{ €}$  im 2. Behandlungsjahr und  $2.645.960.457 \text{ €}$  für die Therapiedauer von 4 Jahren.

**Natalizumab (Tysabri®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von  $26.413,40 \text{ €}$ . Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die einzig verfügbare Packung von Tysabri® verwendet: 300 mg in 15 ml Infusionslösung-Konzentrat (1 Stück) (PZN '04971976).

$13 \text{ Tage} \times 300 \text{ mg} = 3.900 \text{ mg}$  je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 13 Packungen pro Jahr.

$13 \text{ Packungen} \times 2.031,80 \text{ €} = 26.413,40 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei  $26.413,40 \text{ €} \times 4 = 105.653,60 \text{ €}$

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich  $853.760.328 \text{ €}$  im 1. Behandlungsjahr und  $3.415.041.313 \text{ €}$  für die Therapiedauer von 4 Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von  $1.170,43 \text{ €}$  ( $214,89 \text{ €} + 923,00 \text{ €} + 31,44 \text{ €} + 1,10 \text{ €}$ ) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei  $4.646,98 \text{ €}$  ( $859,56 \text{ €} + 3.692,00 \text{ €} + 94,32 \text{ €} + 1,10 \text{ €}$ ). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei  $37.831.809 \text{ €}$  im ersten und  $150.204.335 \text{ €}$  für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

1.170,43 € + 26.413,40 € = 27.583,83 € pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

4.646,98 € + 105.653,60 € = 110.300,58 € pro Patient

Dies entspricht 891.592.137 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 3.565.245.647 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

**Interferon beta-1a i. m. (Avonex®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 19.666,66 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Avonex® verwendet: 30 µg/0,5 ml Injektionslösung in 4 Fertigpens mit 0,5 ml (PZN 7687520).

52 Tage x 30 µg = 1.560 µg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 13 Packungen pro Jahr.

13 Packungen x 1.512,82 € = 19.666,66 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 78.666,64 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 635.685.451 € im 1. Behandlungsjahr und 2.542.741.805 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 9,60 € + 3,00 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 38,40 € + 12,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 549.491 € im 1. Behandlungsjahr und 2.197.964 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

17,00 € + 19.666,66 € = 19.683,66 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

68,00 €+ 78.666,64 €= 78.734,64 pro Patient

Dies entspricht 636.234.942 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.544.939.769 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

### **Interferon beta-1a s. c. (Rebif®)**

#### Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 22.077,90 € Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Rebif® verwendet: 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in 12 Patronen mit 1,5 ml Injektionslösung (PZN 06575871).

156 Tage x 44 µg = 6.864 µg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch gerundet 4,33 Packungen pro Jahr.

4,333333 Packungen x 5.094,90 €= 22.077,90 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 88.311,60 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 713.623.962 € im 1. Behandlungsjahr und 2.854.495.847 € für die Therapiedauer von 4 Jahren.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 7,40 € (4,40 €+ 3,00 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 29,60 € (17,60 €+ 12,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 239.190 € im ersten und 956.761 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

#### Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

7,40 €+ 22.077,90 €= 22.085,30 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

29,60 €+ 88.311,60 €= 88.341,20 € pro Patient

Dies entspricht 713.863.152 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.855.452.608 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

### **Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy®)**

#### Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 21.680,10 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Plegridy® verwendet: 125 µg/0,5 ml Injektionslösung in 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml (PZN 010318565). Die Verwendung von 125 µg/0,5 ml Injektionslösung in 6 Fertigspritzen mit 0,5 ml (PZN 010318536) würde zu identischen Jahrestherapiekosten führen.

26 Tage x 125 µg = 3.250 µg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,33 Packungen pro Jahr.

4,333333 Packungen x 5.003,10 € = 21.680,10 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 86.720,04 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 700.765.872 € im 1. Behandlungsjahr und 2.803.063.489 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 3,00 € + 9,60 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 12,00 € + 38,40 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 549.491 € im 1. Behandlungsjahr und 2.197.964 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

#### Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

17,00 € + 21.680,10 € = 21.697,10 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

68,00 € + 86.720,40 € = 86.788,40 € pro Patient

Dies entspricht 701.315.363 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.805.261.453 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Interferon beta-1b s. c. (Extavia®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 15.972,72 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Extavia® verwendet: 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer 1,2 ml Injektionslösung (45 Stück) (PZN 09013174).

$182,5 \text{ Tage} \times 250 \text{ µg} = 45.625 \text{ µg je Patient und Jahr}$

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,06 Packungen pro Jahr.

$4,0555556 \text{ Packungen} \times 3.938,48 \text{ €} = 15.972,72 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 63.890,90 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 516.286.372 € im 1. Behandlungsjahr und 2.065.145.489 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 3,00 € + 9,60 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 12,00 € + 38,40 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 549.491 € im ersten und 2.197.964 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

$17,00 \text{ €} + 15.972,72 \text{ €} = 15.989,72 \text{ € pro Patient}$

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

$68,00 \text{ €} + 63.890,90 \text{ €} = 63.958,90 \text{ € pro Patient}$

Dies entspricht 516.835.863 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.067.343.453 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 18.483,90 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Betaferon® verwendet: 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung von 1,2 ml Injektionslösung (42 Stück) (PZN 03888977).

$182,5 \text{ Tage} \times 250 \text{ µg} = 45.625 \text{ µg je Patient und Jahr}$

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,35 Packungen pro Jahr.

$4,345238 \text{ Packungen} \times 4.253,83 \text{ €} = 18.483,90 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 73.935,62 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 597.455.234 € im 1. Behandlungsjahr und 2.389.820.938 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb des 1. Behandlungsjahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 17,00 € (4,40 € + 3,00 € + 9,60 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 68,00 € (17,60 € + 12,00 € + 38,40 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 549.491 € im ersten und 2.197.964 € für die Therapiedauer von vier Jahren. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

$17,00 \text{ €} + 18.483,90 \text{ €} = 18.500,90 \text{ € pro Patient}$

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

$68,00 \text{ €} + 73.935,62 \text{ €} = 74.003,62 \text{ € pro Patient}$

Dies entspricht 598.004.725 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.392.018.902 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 20 mg)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 17.425,55 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Copaxone® verwendet: 20 mg/ml Injektionslösung in 90 Fertigspritzen (PZN 05026470).

$365 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg je Patient und Jahr}$

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,06 Packungen pro Jahr.

$4,055556 \text{ Packungen} \times 4.296,71 \text{ €} = 17.425,55 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 69.702,18 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 563.245.927 € im 1. Behandlungsjahr und 2.252.983.708 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0,00 € je Patient zu erwarten. Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 0,00 €. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

17.425,55 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

69.702,18 € pro Patient

Dies entspricht 563.245.927 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 2.252.983.708 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Glatirameracetat s. c. (Copaxone® 40 mg)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 14.928,03 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Copaxone® verwendet: 40 mg/ml Injektionslösung in 36 Fertigspritzen (PZN 11013307).

156 Tage x 40 mg = 6.240 mg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,33 Packungen pro Jahr.

4,333333 Packungen x 3.444,93 € = 14.928,03 €

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 59.712,12 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 482.518.714 € im 1. Behandlungsjahr und 1.930.074.855 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0,00 € je Patient zu erwarten. Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 0,00 €. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

14.928,03 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

59.712,12 € pro Patient

Dies entspricht 482.518.714 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 1.930.074.855 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Glatirameracetat s. c. (Clift®)**Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 13.120,78 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Clift® verwendet: 20 mg/ml Injektionslösung in 90 Fertigspritzen (PZN 011612700).

$365 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg je Patient und Jahr}$

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von gerundet 4,06 Packungen pro Jahr.

$4,055556 \text{ Packungen} \times 3.235,26 \text{ €} = 13.120,78 \text{ €}$

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 52.483,11 €

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich 424.102.864 € im 1. Behandlungsjahr und 1.696.411.457 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0,00 € je Patient zu erwarten. Die Kosten für die gesamte Zielpopulation liegen folglich bei 0,00 €. Leistungen, die nur in bestimmten Patientengruppen anfallen, werden hier nicht miteinbezogen, da die Anzahl Patienten, für die diese Leistungen anfallen, nicht bestimmbar ist.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

13.120,78 € pro Patient

Für die Therapiedauer von vier Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV von:

52.483,11 € pro Patient

Dies entspricht 424.102.864 € für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 1.696.411.457 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

**Daclizumab (Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)**

Mit Stand der zum Juli 2017 geänderten Fachinformation ist die Substanz Daclizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls zugelassen (13).

Kosten für die Therapie mit dem Arzneimittel:

Es ergeben sich innerhalb eines Jahres (12 Monate) notwendige Kosten für das Arzneimittel von 23.770,76 €. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße von Zinbryta® verwendet: 3 Fertigspritzen mit je 150 mg Substanz (PZN 11660716).

12 Monate x 150 mg = 1.800 mg je Patient und Jahr

Dies ergibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 4,0 Packungen pro Jahr.

4,0 Packungen x 5.942,69 € = 23.770,76 € pro Patient innerhalb des ersten Jahres (365 Tage)

Die 4-Jahrestherapiekosten liegen bei 95.083,04 € pro Patient.

Für die gesamte Zielpopulation ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 768.342.275 € im 1. Behandlungsjahr und 3.073.369.102 € für die Therapiedauer von vier Jahren.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Innerhalb eines Jahres (365 Tage) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 13,40 € (4,40 € + 9,00 €) je Patient zu erwarten. Für die Therapiedauer von vier Jahren liegen die Kosten bei 53,60 € (17,60 € + 36,00 €). Die Kosten für die gesamte Zielpopulation für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen folglich bei 433.128 € im ersten Jahr und 1.732.513 € über 4 Jahre Therapiedauer.

Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV

Es ergeben sich innerhalb des ersten Jahres (365 Tage) notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

13,40 € + 23.770,76 € = 23.784,16 € pro Patient

Für die Therapiedauer von 4 Jahren ergeben sich notwendige Kosten für die GKV in Höhe von:

53,60 € + 95.083,04 € = 95.136,64 € pro Patient

Dies entspricht 768.775.404€ für die gesamte Zielpopulation im 1. Behandlungsjahr und 3.075.101.615€ für die Therapiedauer von 4 Jahren.

### Übersicht 4-Jahrestherapiekosten

Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend wurden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien berechnet. Diese sind in Tabelle 3-20 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-20: 4-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	4-Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	4-Jahrestherapiekosten insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®) PZN 12900915 PZN 12900890 PZN 12900884	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: Frauen: 59.190,64 <sup>a</sup> Männer: 74.266,06 <sup>a</sup>	Arzneimittelkosten: 2.041.861.716
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Fingolimod (Gilenya®) PZN 07713335	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 88.570,01	Arzneimittelkosten: 2.862.848.308
Alemtuzumab (Lemtrada®) PZN 10047422	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 80.372,64	Arzneimittelkosten: 2.597.884.843
Natalizumab (Tysabri®) PZN 04971976	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 105.653,60	Arzneimittelkosten: 3.415.041.313
Interferon beta-1a i. m. (Avonex®) PZN 07687520	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 78.666,64	Arzneimittelkosten: 2.542.741.805
Interferon beta-1a s. c. (Rebif®) PZN 06575871	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 88.311,60	Arzneimittelkosten: 2.854.495.847
Peginterferon beta-1a s. c. (Plegridy®) PZN 010318565	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 86.720,40	Arzneimittelkosten: 2.803.063.489
Interferon beta-1b s. c. (Extavia®) PZN 09013174	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 63.890,90	Arzneimittelkosten: 2.065.145.489
Interferon beta-1b s. c. (Betaferon®) PZN 03888977	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 73.935,62	Arzneimittelkosten: 2.389.820.938

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	4-Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	4-Jahrestherapiekosten insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Glatirameracetat s. c. (Copaxone <sup>®</sup> 20 mg) PZN 05026470	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 69.702,18	Arzneimittelkosten: 2.252.983.708
Glatirameracetat s. c. (Copaxone <sup>®</sup> 40 mg) PZN 11013307	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 59.712,12	Arzneimittelkosten: 1.930.074.855
Glatirameracetat s. c. (Clift <sup>®</sup> ) PZN 011612700	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 52.483,11	Arzneimittelkosten: 1.696.411.457
<i>Vergleichbare Arzneimittel</i>			
Daclizumab (Zinbryta <sup>®</sup> ) PZN: 11660716	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit hochaktiver RRMS	Arzneimittelkosten: 95.083,04	Arzneimittelkosten: 3.073.369.102
<p>a: Die 4-Jahrestherapiekosten setzen sich aus anteiliger Berechnung der Jahrestherapiekosten von Männern und Frauen zusammen. Gemäß des MS-Registers der DMSG sind 73,6 % aller an RRMS erkrankten Personen weiblich (14)</p> <p>Bzw.: Beziehungsweise; DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; i. m.: Intramuskulär; mg: Milligramm; MS: Multiple Sklerose; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: Subkutan</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) sind zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit hoher Krankheitsaktivität. In Abschnitt 3.2.5 wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auf 32.323 (Spanne: 32.122 – 32.523) geschätzt.

Nachfolgend werden Faktoren, die den Versorgungsanteil mit Cladribin-Tabletten beeinflussen adressiert. Eine genaue Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile kann jedoch aufgrund der sich stetig verändernden zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen nicht vorgenommen werden.

### **Kontraindikation**

Laut Fachinformation ist für folgende Patientengruppen die Gabe von Cladribin-Tabletten kontraindiziert (7):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus
- Aktive chronische Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)
- Beginn einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten
- Aktive maligne Erkrankungen
- Mittelschwere oder schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

### **Therapieabbrüche**

Es stehen aus dem Versorgungskontext keine Daten zur Verfügung, aus deren sich eine Rate der Therapieabbrüche abschätzen lassen. In der pivotalen Studie CLARITY brachen im Studienverlauf 6,5 % der vorbehandelten Teilnehmer des Cladribin-Tabletten-Arms die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4B).

### **Patientenpräferenzen**

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, aus denen sich Auswirkungen auf die Versorgungsanteile ableiten lassen. Bei der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die zunehmend zu neurologischen Einschränkungen führt und mit einer Minderung der Lebensqualität einhergeht. Aufgrund der deutlich reduzierten jährlichen Schubrate unter Cladribin-Tabletten, dem einfachen Einnahmeschema und der anwenderfreundlichen, oralen Applikationsform ist nicht zu erwarten, dass Patientenpräferenzen zu einer Reduktion der Versorgungsanteile von MAVENCLAD® führen.

## Marktanteil

Zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung. Im Gegensatz zur Basistherapie mit Beta-Interferonen oder Glatirameracetat bei einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität, sind gemäß Stufentherapieschema der DGN-Leitlinie für Multiple Sklerose für die Behandlung der hochaktiven RRMS die Arzneimittel Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab vorgesehen. Zur Behandlung der SPMS mit aufgesetzten Schüben werden Beta-Interferone und Mitoxantron eingesetzt (21). Aktuelle und repräsentative Daten zu den Marktanteilen der bisher verfügbaren Therapien aktuell liegen für Deutschland nicht vor. Dadurch ist eine durch Evidenz gestützte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

## Versorgungsbereich

Cladribin-Tabletten können sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten, die stationär behandelt werden, sehr gering sein wird.

## Auswirkungen auf die Jahrestherapiekosten

Die oben beschriebenen Aspekte reduzieren den zu erwartenden Versorgungsanteil von Cladribin-Tabletten. Eine quantitative Einschätzung auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten kann jedoch aufgrund aktuell fehlender aktueller Daten nicht verlässlich vorgenommen werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ist davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten deutlich überschätzt sind. Eine genaue Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der daraus resultierenden Reduktion der Kosten kann jedoch aufgrund der Marktdynamik nicht vorgenommen werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1)**

Die Angaben zur Dauer der Behandlung mit MAVENCLAD<sup>®</sup> und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-11). Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend ist die Behandlungsdauer für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berechnen.

### **Angaben zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2)**

Die Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist anhand der Angaben aus der jeweiligen Fachinformation zu MAVENCLAD<sup>®</sup> und den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt, sowie gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 (16). Ein Behandlungszyklus mit Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) bezieht sich auf vier Jahre. Entsprechend ist der Verbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berechnen.

### **Angaben zu Kosten der Arzneimittel (Abschnitt 3.3.3)**

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauertaxe online (<http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen.

### **Angaben zu Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4)**

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformationen zu MAVENCLAD<sup>®</sup> und den zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt. Die Kosten für die zusätzlichen Leistungen wurden anhand der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 3. Quartal 2017 ermittelt, sowie der Lauertaxe online (<http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>) mit Abrufdatum 05.10.2017 entnommen.

### **Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5)**

Die Jahrestherapiekosten und 4-Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 - 3.3.4 ermittelt.

### Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6)

Die Angaben in Abschnitt 3.3.6 wurden der Fachinformation von MAVENCLAD® und den dem Studienbericht der pivotalen CLARITY-Studie entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
2. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung. Stand der Information: Oktober 2015. 2015.
3. Biogen Idec Limited. Fachinformation Tysabri® 300 mg. Stand der Information: Februar 2017. 2017.
4. BIOGEN IDEC LIMITED. Fachinformation Plegridy® 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
5. Genzyme Therapeutics Ltd. Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2016. 2016.
6. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand der Information: Juli 2015. 2015.
7. Merck Serono Europe Limited. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten. Stand der Information: August 2017. 2017.
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Extavia®. Stand der Information: Dezember 2015. 2015.
9. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Gilenya®. Stand der Information: Mai 2017. 2017.
10. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Dezember 2016. 2016.
11. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: April 2017. 2017.
12. Mylan dura GmbH. Fachinformation Clift 20mg/ml. Stand der Information: März 2017. 2017.
13. BIOGEN IDEC Limited. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand der Information: Juli 2017. 2017.
14. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Stand: März 2017. 2017.
15. Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Erschienen am: 05.11.2014. Artikelnummer: 5239003139004 2014. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).
16. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 2017.

17. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe online. Fürth: WEBAPO. Stand der Information: 05.10.2017 2017. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer>.
18. Verband der privaten Krankenversicherung. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) 2013.
19. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 "Preisbildung für parenterale Lösungen" Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. 2016.
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2017. 2017.
21. 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.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgend beschriebenen Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung sind den Fach- und Gebrauchsinformationen von MAVENCLAD<sup>®</sup> entnommen und leiten sich aus klinischen Studien zu Cladribin-Tabletten ab.

#### **Qualifikationen von Ärzten und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals/ spezielle Notfallmaßnahmen**

Laut Fachinformation dürfen der Beginn und die Überwachung der Therapie mit MAVENCLAD<sup>®</sup> nur durch einen in der Behandlung der Multiplen Sklerosen-erfahrenen Arzt erfolgen. Für die behandelnden Personen oder Einrichtungen ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

#### **Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer**

##### Art der Anwendung

Die Therapie mit MAVENCLAD<sup>®</sup> darf nur bei normaler Lymphozytenzahl eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm<sup>3</sup> betragen.

MAVENCLAD<sup>®</sup> wird mit Wasser unzerkaut eingenommen. Die Anwendung kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Einnahme der täglichen Cladribin-Dosis sollte in den Behandlungswochen in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden etwa zur gleichen Tageszeit erfolgen. Sind entsprechend des Gewichts zwei Tabletten erforderlich, sollten diese zusammen als Einzeldosis geschluckt werden.

Die Tabletten sind unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung einzunehmen. Werden die Tabletten abgelegt oder sind die Tabletten bei Entnahme zerbrochen oder zerteilt, ist die betroffene Oberfläche gründlich zu reinigen. Die Hände des Patienten müssen bei Handhabung der Tabletten trocken sein und im Anschluss gründlich gewaschen werden.

Dosierung

Die empfohlene kumulative Dosierung von MAVENCLAD<sup>®</sup> beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre, angewendet als Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr. Jede Behandlungsphase besteht aus zwei Behandlungswochen, eine zu Beginn des ersten Monats und eine zu Beginn des zweiten Monats des jeweiligen Behandlungsjahres. Jede Behandlungswoche besteht aus 4 oder 5 Tagen, an denen ein Patient abhängig vom Körpergewicht 10 mg oder 20 mg (eine oder zwei Tabletten) als tägliche Einmaldosis erhält (

Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22). Nach Abschluss der beiden Behandlungsphasen ist in den Jahren 3 und 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erforderlich. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach Jahr 4 wurde nicht untersucht.

Tabelle 3-21: Dosierung von Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) pro Jahr und Behandlungswoche

Gewicht [kg]	Anzahl 10 mg Tabletten pro Behandlungswoche	
	Woche 1	Woche 2
40 - < 50	4 Tabletten	4 Tabletten
50 - < 60	5 Tabletten	5 Tabletten
60 - < 70	6 Tabletten	6 Tabletten
70 - < 80	7 Tabletten	7 Tabletten
80 - < 90	8 Tabletten	7 Tabletten
90 - < 100	9 Tabletten	8 Tabletten
100 - < 110	10 Tabletten	9 Tabletten
≥ 110	10 Tabletten	10 Tabletten

kg: Kilogramm; mg: Milligramm  
Quelle: (1)

Tabelle 3-22: Anzahl Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD<sup>®</sup>) pro Tag

Gesamtzahl Tabletten pro Woche	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Quelle: (1)

### Vergessene Einnahme

Falls eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wurde, ist die Einnahme so bald wie möglich am selben Tag gemäß Behandlungsplan nachzuholen. Eine vergessene Dosis darf nicht zusammen mit der geplanten Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. In diesem Fall sind die Anzahl der Tage der Behandlungswoche entsprechend zu verlängern und die vergessene Dosis am Folgetag einzunehmen. Werden zwei Dosen vergessen gelten dieselben Regeln und die Anzahl Tage in der Behandlungswoche wird um zwei Tage verlängert.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von MAVENCLAD® bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde untersucht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 60 - 89 ml/min), wird eine Dosisanpassung nicht als erforderlich angesehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht erwiesen und somit kontraindiziert.

### Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von MAVENCLAD® wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Score > 6) in Studien untersucht und wird somit nicht empfohlen.

### Ältere Patienten

In den klinischen Studien bei MS mit Cladribin-Tabletten wurden keine Patienten älter als 65 Jahre eingeschlossen. Daher sollte MAVENCLAD® bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Begleiterkrankungen und die Behandlung mit anderen Arzneimitteln bei älteren Patienten potentiell häufiger auftreten.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

### Gegenanzeigen

MAVENCLAD® ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus
- Aktiver chronischer Infektion (Tuberkulose oder Hepatitis)
- Beginn einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die derzeit eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie erhalten
- Aktiven malignen Erkrankungen
- Mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Schwangerschaft oder Stillzeit

### **Anforderungen an die Diagnostik, spezielle Warnhinweise und Überwachungsmaßnahmen**

#### Hämatologische Überwachung

Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten ist eng mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl verbunden. Die Wirkung auf die Lymphozytenzahl ist dosisabhängig. In klinischen Studien wurde ebenfalls eine Verringerung der Neutrophilenzahl, der Erythrozytenzahl, des Hämatokrit, des Hämoglobin oder der Thrombozytenzahl im Vergleich zu den Ausgangswerten beobachtet, wobei diese Parameter in der Regel innerhalb des Normalbereichs verbleiben.

Additive hämatologische Nebenwirkungen sind möglicherweise zu erwarten, falls MAVENCLAD® vor oder gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen gegeben wird, die das hämatologische Profil beeinflussen.

Die Lymphozytenzahl muss vor Behandlungsbeginn im ersten Jahr, vor Beginn der Behandlung im zweiten Jahr, zwei und sechs Monate nach Beginn der Therapie in jedem Behandlungsjahr bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl weniger als 500 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt, sollte sie aktiv überwacht werden, bis die Werte wieder ansteigen

Die Therapie mit MAVENCLAD® darf nur bei einer Lymphozytenzahl im Normalbereich eingeleitet werden und muss vor Fortführung der Behandlung im zweiten Jahr mindestens 800 Zellen/mm<sup>3</sup> betragen. Falls erforderlich, kann die Behandlungsphase im zweiten Jahr zur Normalisierung der Lymphozytenzahl um bis zu sechs Monate verschoben werden. Dauert diese Normalisierung länger als sechs Monate, sollte keine weitere Therapie mit MAVENCLAD® erfolgen.

### Infektionen

Vor Einleitung einer Therapie mit Cladribin-Tabletten sind eine HIV-Infektion, eine aktive Tuberkulose und eine aktive Hepatitis auszuschließen. Vor den Behandlungsphasen in Jahr 1 und Jahr 2 ist ein Screening auf latente Infektionen insbesondere Tuberkulose, Hepatitis B und Hepatitis C durchzuführen. Der Therapiebeginn sollte verschoben werden, bis die Infektion angemessen behandelt wurde. Eine Verzögerung des Therapiebeginns sollte ebenfalls bei Patienten mit akuter Infektion erwogen werden, bis diese erfolgreich behandelt worden ist.

Bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Exposition gegenüber dem Varicella-Zoster-Virus ist besondere Vorsicht geboten. Bei Antikörper-negativen Patienten wird eine Impfung vor Behandlungsbeginn empfohlen. Die Behandlung ist dann um vier bis sechs Wochen zu verschieben.

Bei Patienten unter Cladribin-Tabletten war die Inzidenz von Herpes Zoster erhöht. Bei einer Lymphozytenzahl < 200 Zellen/mm<sup>3</sup> (Grad 4 Lymphopenie) ist eine Herpesprophylaxe gemäß der lokalen Standardpraxis in Erwägung zu ziehen.

Patienten mit Lymphozytenzahlen < 500 Zellen/mm<sup>3</sup> (Grad 3 Lymphopenie) sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen, insbesondere Herpes Zoster aktiv zu überwachen. Falls diese auftreten, ist eine antiinfektiöse Therapie, wie klinisch angezeigt, einzuleiten. Eine Unterbrechung oder Verschiebung der Gabe von MAVENCLAD® ist zu erwägen, bis die Infektion vollständig ausgeheilt ist.

In den klinischen Studien zu Cladribin-Tabletten bei MS (1.976 Patienten, 8.650 Patientenjahre) wurden keine progressive multifokalen Leukenzephalopathien (PML) beobachtet. Vor Behandlungsbeginn sollte dennoch eine Magnetresonanztomographie erfolgen (üblicherweise innerhalb von drei Monaten).

### Maligne Erkrankungen

In klinischen Studien wurden unter Cladribin-Tabletten häufiger maligne Erkrankungen beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten.

Die Anwendung von MAVENCLAD® ist bei MS-Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen ist kontraindiziert. Bei Patienten mit vorangegangenen malignen Erkrankungen sollte vor Beginn der Therapie mit MAVENCLAD® eine individuelle Nutzen-Risiko-Beurteilung erfolgen. Patienten, die MAVENCLAD® erhalten, sollten angewiesen werden, die Standardleitlinien für Krebsvorsorgeuntersuchen zu beachten.

### Verhütung

Vor Beginn der Behandlung in Jahr 1 als auch in Jahr 2 sollten Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer hinsichtlich der Möglichkeit eines schwerwiegenden Risikos für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode beraten werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlungsphase mit Cladribin-Tabletten und mindestens sechs Monate nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Cladribin-Tabletten und mindestens sechs Monate nach Einnahme der letzten Dosis Vorsichtsmaßnahmen zur Empfängnisverhütung der Partnerin treffen.

### Bluttransfusionen

Um transfusionsbedingte Graft-versus-Host-Reaktionen zu verhindern ist bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigen, die Bestrahlung der zellulären Blutbestandteile vor der Transfusion empfohlen. Die Konsultation eines Hämatologen ist angeraten.

### Therapiewechsel

Bei Patienten, die mit immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Wirkstoffen vorbehandelt sind, sollten der Wirkmechanismus und die Wirkdauer dieses Wirkstoffs vor Beginn der Therapie mit MAVENCLAD® berücksichtigt werden. Ein möglicher additiver Effekt auf das Immunsystem sollte ebenfalls berücksichtigt werden, wenn solche Arzneimittel nach der Therapie mit MAVENCLAD® gegeben werden.

Erfolgt ein Wechsel zu MAVENCLAD® von einem Arzneimittel, das mit Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert ist, ist ein MRT bei Behandlungsbeginn empfohlen.

### Fruktoseintoleranz

Da MAVENCLAD® 64 mg Sorbitol enthält, sollte es bei Vorliegen einer hereditären Fruktoseintoleranz nicht eingenommen werden.

### Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist eine besonders engmaschige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Die Behandlung besteht aus einer sorgfältigen Beobachtung und der Einleitung geeigneter unterstützender Maßnahmen. Das Absetzen von MAVENCLAD® ist in Erwägung zu ziehen.

## Interaktionen

Der Abstand zwischen der Einnahme von MAVENCLAD® und anderen Arzneimitteln sollte aufgrund möglicher Komplexbildung und hieraus resultierender erhöhter Bioverfügbarkeit anderer Wirkstoffe mindestens drei Stunden betragen.

Der Beginn einer Therapie mit MAVENCLAD® ist bei immungeschwächten Patienten einschließlich jener Patienten, die gegenwärtig eine immunsuppressive oder myelosuppressive Therapie (u. a. Methotrexat, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Azathioprin, chronische Behandlung mit Kortikosteroiden) erhalten, aufgrund des Risikos additiver Wirkungen auf den Immunstatus, kontraindiziert. Akute Kurzzeitbehandlungen mit systemischen Kortikosteroiden sind während der Behandlung mit Cladribin-Tabletten möglich.

Die Gabe von MAVENCLAD® und Interferon beta führt zu einem erhöhten Risiko einer Lymphopenie. Die Sicherheit und Wirksamkeit von MAVENCLAD® wurden nicht in Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Multiple Sklerose-Therapien untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Für Patienten die gleichzeitig MAVENCLAD® und weitere Arzneimittel erhalten, die das hämatologische Profil beeinflussen (z. B. Carbamazepin), ist eine sorgfältige Kontrolle der hämatologischen Parameter empfohlen.

Die Behandlung mit MAVENCLAD® sollte erst vier bis sechs Wochen nach der Gabe eines Lebendimpfstoffs oder abgeschwächten Lebendimpfstoffs begonnen werden. Während und nach der Behandlung mit MAVENCLAD® sollten bis zur Normalisierung der Anzahl der weißen Blutkörperchen Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von MAVENCLAD® und starker Equilibrative Nucleotide Transporter 1 (ENT1)-, Concentrative Nucleotide Transporter 3 (CNT3)- und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Transporterinhhibitoren sollte während der 4- bis 5-tägigen Behandlung vermieden werden. Ist dies nicht möglich, wird empfohlen die Dosis auf die geringste erforderliche Dosis zu reduzieren, sowie ein zeitlicher Abstand zwischen den Einnahmen einzuhalten und eine sorgfältige Überwachung der Patienten vorzunehmen.

Die Wirkungen von starken BCRP- und P-Glykoprotein (P-gp)-Transportinduktoren wurde nicht formal untersucht. Eine mögliche Verringerung der Cladribinexposition sollte bei gleichzeitiger Anwendung in Betracht gezogen werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B und Abschnitt C der EPAR-Produktinformation von MAVENCLAD<sup>®</sup> entnommen:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dies Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Keine Abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertenden Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen . Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend, da kein Anhang IV vorliegt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im Risikomanagementplan aufgeführten und im EPAR veröffentlichten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten sind in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Schwere (Grad $\geq 3$ ) Lymphopenie ( $< 500$ Zellen/mm <sup>3</sup> )	<p>Das identifizierte Risiko für Lymphopenien ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung der Lymphopenie als UE</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung zur Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl</li> <li>• Empfehlung einer aktiven Überwachung von Infektionen bei Vorliegen einer <math>ACL \geq</math> Grad 3</li> <li>• Beschreibung der Wechselwirkung mit anderen Arzneistoffen, die das hämatologische Profil beeinflussen könnten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
Herpes Zoster Infektionen	<p>Das identifizierte Risiko für Herpes Zoster Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten</li> <li>• Beschreibung der Herpes Zoster Infektion als UE</li> <li>• Beschreibung prophylaktischer Maßnahmen, einschließlich Impfung und Anti-Herpes-Prophylaxe und Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Herpes Zoster</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
Tuberkulose Infektionen	<p>Das identifizierte Risiko für eine Tuberkulose Infektion ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit aktiven chronischen Infektionen</li> <li>• Beschreibung der Tuberkulose als UE</li> <li>• Screening für latente Infektionen (z. B. Hepatitis, Tuberkulose) ist empfohlen; der Therapiebeginn mit Cladribin-Tabletten ist zu verschieben, bis eine solche Infektion adäquat behandelt wurde</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung der Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen</li> <li>• Empfehlungen zur Identifizierung von Patienten mit akuten Infektionen und dem Umgang damit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Schwere Infektionen	<p>Das potenzielle Risiko für schwere Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektion und aktiven chronischen Infektionen (Tuberkulose oder Hepatitis)</li> <li>• Screening für latente Infektionen (z. B. Hepatitis, Tuberkulose) ist erforderlich; der Therapiebeginn mit Cladribin-Tabletten ist zu verschieben, bis eine solche Infektion adäquat behandelt wurde</li> <li>• Empfehlungen zur Identifizierung und zum Management von Patienten mit akuten Infektionen</li> <li>• Beschreibung prophylaktischer Maßnahmen einschließlich Impfungen und Erwägungen einer Herpes-Prophylaxe bei Patienten mit Lymphopenie Grad 4 sowie Behandlungsempfehlungen bei Auftreten von Herpes Zoster</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
PML	<p>Das potenzielle Risiko für PML ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung der Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen</li> <li>• Empfehlungen zur Identifizierung von Patienten mit akuten Infektionen</li> <li>• Vorsichtsmaßnahme, dass ein Baseline-MRT vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden soll</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
Opportunistische Infektionen (außer PML und Tuberkulose)	<p>Das potenzielle Risiko für opportunistische Infektionen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektion</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung inkl. eines Algorithmus zur Initiierung und Fortsetzung zur Behandlung basierend auf der Lymphozytenzahl, zur Vermeidung schwerer Lymphopenien als Risikofaktor für opportunistische Infektionen</li> <li>• Empfehlungen zur Identifizierung und zum Management von Patienten mit akuten Infektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
Maligne Erkrankungen	<p>Das potenzielle Risiko für maligne Erkrankungen ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung der Überwachung maligner Erkrankungen</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen ist kontraindiziert</li> <li>• Empfehlung einer individuellen Nutzen-Risiko-Evaluation bei Patienten mit vorhergehenden malignen Erkrankungen</li> <li>• Patienten werden angewiesen, den Leitlinien zur Krebsfrüherkennung zu folgen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Teratogenität/ negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft	<p>Das potenzielle Risiko für Teratogenität/negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang ist in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Anwendung während der Schwangerschaft</li> <li>• Ausschluss einer Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigem Alter vor Therapiebeginn erforderlich</li> <li>• Durchführung einer effektiven Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten während und mindestens sechs Monate nach Gabe der letzten Dosis erforderlich. Frauen, die systemisch wirksame Hormonpräparate zur Kontrazeption verwenden, werden angewiesen, zusätzlich eine Barrieremethode während und mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis in jedem Behandlungsjahr zur Verhütung anzuwenden.</li> <li>• Empfehlung einer Beratung der Patienten zu Beginn eines jeden Behandlungsjahres im Hinblick auf potenzielle Risiken für den Fötus und die Notwendigkeit einer effektiven Kontrazeption</li> <li>• Beschreibung embryoletaler und teratogener Effekte und chromosomaler Schädigung bei Tieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungs- und Informationsmaterial</li> </ul>
Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Das potentielle Risiko bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf das Fehlen von Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung</li> <li>• Die Rolle der hepatischen Funktion bei der Elimination von Cladribin wird als vernachlässigbar angesehen. Aufgrund des Fehlens entsprechender Daten wird die Anwendung von Cladribin-Tabletten bei moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Score &gt; 6) nicht empfohlen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>
Ältere Patienten	<p>Fehlende Informationen zur Anwendung bei älteren Patienten werden in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen dazu, dass klinische Studien mit Cladribin-Tabletten bei MS keine Patienten über 65 Jahre einschlossen</li> <li>• Vorsicht ist bei der Anwendung von Cladribin-Tabletten bei älteren Patienten geboten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>
Sequenzielle Anwendung anderer Immunsuppressiva oder immunmodulatorischer Wirkstoffe nach Behandlung mit Cladribin-Tabletten	<p>Das potenzielle Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die nach Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen behandelt werden, wird in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibende und Patienten werden angewiesen, eine potenziell additive Wirkung auf das Immunsystem zu berücksichtigen, wenn immunsuppressive oder immunmodulatorische Wirkstoffe nach einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten angewendet werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Einfluss vorhergehender Exposition mit immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Wirkstoffen auf nachfolgende Risiken einer anschließenden Cladribin-Exposition	Das potenzielle Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die vor einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen behandelt wurden, wird in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 adressiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibende und Patienten werden angewiesen, den Wirkmechanismus und die Wirkdauer des anderen Arzneimittels zu berücksichtigen, wenn Cladribin-Tabletten nach einer Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen angewendet werden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>
Langzeit-Sicherheitsdaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht anwendbar</li> </ul>
<p>ALC: Absolute lymphocyte count; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; inkl.: Inklusive; mm<sup>3</sup>: Kubikmillimeter; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; UE: Unerwünschtes Ereignis; z. B.: Zum Beispiel</p> <p>Quelle: (2)</p>		

Tabelle 3-24: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten

<b>Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, laufend)</b>	<b>Zeitpunkt der Einreichung des Zwischen- oder Abschlussberichtes</b>
PREMIERE-Register (Kategorie 3)	Langzeit-Sicherheits-Follow-up der Teilnehmer von Cladribin-Studien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von SUE inkl. malignen Erkrankungen und schwerer Infektionen</li> <li>• Untersuchung des Verlaufs der Lymphopenien bei Patienten mit persistierender Lymphopenie</li> <li>• Quantifizierung und Charakterisierung des Risikos von UE des Blut-/Lymphatischen Systems, benigner/maligner und unspezifizierte Neoplasien nach SOC</li> <li>• Untersuchung von Schwangerschaftsausgängen in dieser Population</li> </ul>	Laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Update zur Studienaufnahme und Sicherheitsdaten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank mit jedem PSUR/PBRER</li> <li>• Finaler Bericht geplant für Q2 2019</li> </ul>

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Zeitpunkt der Einrei- chung des Zwischen- oder Abschlussberichtes
Langzeit- PASS (Kategorie 3)	<p>Prospektive, Langzeit-Beobachtungsstudie des Sicherheitsprofils bezüglich der Inzidenz von UE und UE von besonderem Interesse bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die eine orale Cladribin-Therapie neu begonnen haben</p> <p>Erhebung des Einflusses einer Vorbehandlung mit immunmodulatorischen/immunsuppressiven Arzneimitteln auf die Inzidenz von UE von besonderem Interesse</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Cladribin-Tabletten bezüglich der UE von besonderem Interesse (schwere Lymphopenien, schwere Infektionen, Herpes Zoster Infektionen, Tuberkulose, PML und anderer opportunistischer Infektionen und maligner Erkrankungen)</li> <li>• Adressierung fehlender Informationen bezüglich des Einflusses der Vorbehandlung mit immunmodulatorischen/immunsuppressiven Arzneimitteln auf die Inzidenz von UE von besonderem Interesse</li> </ul>	Geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einreichung des Protokolls innerhalb drei Monate nach EC-Decision</li> <li>• Update zur Studienaufnahme und Sicherheitsdaten aus der Pharmakovigilanz-Datenbank mit jedem PSUR/PBRER</li> <li>• Interimsergebnisse geplant nach 3, 6, 9 und 12 Jahren nach Beginn der Datenerhebung (vgl. Q2 2021, Q2 2024, Q2 2027 und Q2 2030)</li> <li>• Finaler Studienbericht geplant spätestens 1 Jahr nach Ende der Datenerhebung (Q2 2034, unter Berücksichtigung der Aufnahmedauer und der Nachbeobachtung)</li> </ul>
Schwangerschaftsregister (Kategorie 3)	<p>Erhebung schwerer kongenitaler Anomalien, Abschätzung von Schwangerschaften und Veränderung im fetalen Wachstum und Frühgeburten (Lebendgeburten) bei männlichen/weiblichen Cladribin-Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogenes Potenzial von Cladribin-Tabletten bei männlichen/weiblichen Cladribin-Patienten</li> <li>• Effekte der Exposition von Cladribin im Uterus auf die Entwicklung des frühen Lebens</li> </ul>	Geplant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einreichung des Protokolls innerhalb drei Monate nach EC-Decision Hinweis: Machbarkeitsprüfungen werden in den ersten beiden Jahren nach Launch zweimal jährlich, danach jährlich durchgeführt, um die Anzahl Schwangerer, die in den ausgewählten Datenbanken enthalten sind, zu ermitteln.</li> <li>• Beginn der Datenerhebung (Datum der ersten Analyse): für jede Datenbank sobald Daten von 25 Schwangeren verfügbar sind,</li> <li>• Wiederholung der Analyse: immer, wenn</li> </ul>

Studie/Aktion Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Zeitpunkt der Einrei- chung des Zwischen- oder Abschlussberichtes
				25 weitere Schwangere aufgenommen wurden. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ende der Datenerhebung (Datum der letzten Analyse): sobald in allen ausgewählten Datenbanken zusammen 150 Schwangere eingeschlossen wurden oder 5 Jahre nach der ersten Machbarkeitsprüfung in der jeweiligen Datenbank, wenn die angestrebte Fallzahl nicht erreicht werden kann.</li> <li>• Finaler Studienbericht: spätestens 1 Jahr nach dem Datum der letzten Analyse</li> </ul>
EC: Europäische Kommission; inkl.: Inklusive; PBRR: Periodic Benefit Risk Evaluation Report; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PSUR: Periodic Safety Update Report; Q: Quartal; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vsl: Voraussichtlich Quelle: (2)				

Die in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden umfassend umgesetzt. Die aufgelisteten unerwünschten Ereignisse wurden in die Fachinformation übernommen. Es wurde zudem Informationsmaterial für Angehörige der Heilberufe und Patienten erstellt, um das Bewusstsein für Anzeichen und Symptome schwerer Infektionen, Lymphopenien, Herpes Zoster, opportunistische Infektionen, PML zu gewährleisten und für die Notwendigkeit effektiver Kontrazeption zu betonen. Darüber hinaus wurden Patienten die in Studien mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden zur Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten von Cladribin-Tabletten in das Premiere-Register aufgenommen.

Eine PASS-Studie zur Untersuchung des Sicherheitsprofils sowie ein Schwangerschaftsregister zur Überwachung von Schwangerschaftsausgängen, Erhebung schwerer kongenitaler Anomalien und Abschätzung der Veränderungen im Kindeswachstum und Frühgeburten befinden sich derzeit in Planung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die empfohlene kumulierte Dosis von Cladribin-Tabletten beträgt 3,5 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwei Jahren. Der Wirkmechanismus von Cladribin-Tabletten bei Patienten mit Multipler Sklerose kann zu einem über vier Jahre anhaltenden Therapieeffekt führen, so dass in Jahr 3 und Jahr 4 keine weitere Behandlung mit Cladribin-Tabletten erforderlich ist.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht anwendbar. Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fachinformation von MAVENCLAD<sup>®</sup>, der Risikomanagementplan sowie Informationen aus dem EPAR bildeten entsprechend die Grundlage für diesen Abschnitt (1-3).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Merck Serono Europe Limited. Risk Management Plan on Cladribine (MAVENCLAD) Version 1.3. 2017.
3. Committee for Medicinal Products for Humans Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR): MAVENCLAD. 2017.