

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 3 E**

*Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (Subpopulation E)*

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>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel, Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS (9).....	18
Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der MS in Deutschland.....	24
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz der MS innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Subpopulation E).....	26
Tabelle 3-5: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Obergrenze Gesamtzahl pädiatrischer MS-Patienten in Deutschland.....	27
Tabelle 3-6: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Subpopulationen.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	40
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	41
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	42
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	51
Tabelle 3-14: 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).....	53
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 75 %.....	59
Tabelle 3-17: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 15.0).....	86

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADEM	Akute Disseminierte Enzephalomyelitis
ALT	Alanin-Aminotransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Transaminase
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under Curve [ <i>Fläche unter der Kurve</i> ]
AV	atrioventrikulär
BAnz	Bundesanzeiger
bpm	Beats per Minute [ <i>Schläge pro Minute</i> ]
BCC	Basal Cell Carcinoma [ <i>Basalzellkarzinom</i> ]
CBC	Complete blood count [ <i>großes Blutbild</i> ]
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [ <i>Ausschuss für Humanarzneimittel</i> ]
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose [ <i>Definierte Tagesdosis</i> ]
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCO	Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide [ <i>Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid</i> ]
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Disease Modifying Therapy [ <i>Krankheitsmodifizierende Therapie</i> ]
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EPOC	Evaluate Patient OutComes [ <i>Name der Studie</i> ]

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second [ <i>Einsekundenkapazität</i> ]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database [ <i>Name der Datenbank</i> ]
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification [ <i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification</i> ]
IFN	Interferon
i. m.	intramuskulär
IPMSSG	International Pediatric MS Study Group
IU	International Unit
i. v.	intravenös
JCV	John-Cunningham-Virus
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
KM6	Mitgliederstatistik der Krankenkassen
MI	Myokardinfarkt
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
n. e.	nicht ermittelbar
NYHA	New York Heart Association

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PädMS	Pädiatrische Multiple Sklerose
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
p. o.	Peroral
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PUVA	Psoralen plus UV-A ( <i>langweilliges UV-Licht</i> ) [ <i>Photochemotherapie</i> ]
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</i> ]
S1P	Sphingosin-1-phosphat
s. c.	subkutan
SF-36	Short Form (36) [ <i>Gesundheitsfragebogen</i> ]
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics [ <i>Fachinformation</i> ]
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
TIA	Transitorische ischämische Attacke
ULN	Upper Limit of Normal [ <i>Obergrenze des Normalwerts</i> ]
UV-B (-Strahlung)	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 3.1)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.1)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.3)

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.*

Fingolimod (Gilenya®) ist angezeigt als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren (1):

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie;

oder

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

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist ausschließlich die Anwendung bei pädiatrischen Patienten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod (Gilenya®) für Kinder und Jugendliche (ab zehn Jahren) mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) wird in Anlehnung an die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten folgendermaßen benannt (2):

- a) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie in Frage kommt (Kodierung im Dossier: D).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- b) Patienten mit hochaktiver RRMS, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben, für die nach einer patientenindividuellen Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe, ein Wechsel auf eine Eskalationstherapie die Therapieform ist (Kodierung im Dossier: E).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung.

c) Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsion(en) im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT (Kodierung im Dossier: F).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Glatirameracetat oder Beta-Interferon1 a oder 1 b

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eskalationsbedürftige Patienten der Subpopulation E ist demnach definiert als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Zulassung. Derzeit als Eskalationstherapien der (hoch-) aktiven schubförmigen MS neben Fingolimod verfügbar sind Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Cladribin. Diese Wirkstoffe sind jedoch nur zur Behandlung erwachsener Patienten, nicht aber zur Behandlung bei pädiatrischer MS zugelassen. Unter den genannten Wirkstoffen besteht für das Kindes- und Jugendalter laut S1-Leitlinie die meiste Erfahrung mit Natalizumab (3). Die Therapie mit Natalizumab führt laut S1-Leitlinie in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität (3). Internationale MS-Expertengruppen nennen ebenfalls vorrangig Natalizumab als Eskalationstherapie bei pädiatrischer MS (4, 5). Zum Einsatz von Alemtuzumab bei pädiatrischen Patienten gibt es keine Daten; die Anwendung wird weder von der S1-Leitlinie noch durch MS-Expertengruppen empfohlen (3, 4). Ocrelizumab und Cladribin sind nicht Gegenstand der S1-Leitlinie, da sie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht zugelassen waren. Beide Wirkstoffe sind erst seit Kurzem zur Behandlung der MS zugelassen und spielen bei der Behandlung der pädiatrischen MS derzeit keine Rolle. Als Vergleichstherapie für das relevante Anwendungsgebiet kommt daher letztlich nur Natalizumab in Frage.

**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).*

Zum Thema ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ hat am 14. Januar 2015 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2014-B-107). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fingolimod (Gilenya®) für Kinder und Jugendliche (ab zehn Jahren) mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) wurde folgendermaßen bestimmt (6):

- Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

Das nun zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem im Beratungsgespräch diskutierten Wortlaut. Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten folgt nun dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher wird davon ausgegangen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten benannt werden kann (7). Die zuvor beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie weicht damit von der im Beratungsgespräch definierten Vergleichstherapie ab.

*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.*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema ‚zweckmäßige Vergleichstherapie‘ hat am 14. Januar 2015 stattgefunden. Darin wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis des anvisierten Anwendungsgebiets bestimmt (6).

Das nun zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem im Beratungsgespräch diskutierten Wortlaut. Das geplante Anwendungsgebiet wurde erst gegen Ende des Zulassungsverfahrens auf Basis des Bewertungsberichts von Tag 180 geändert und erst durch die Zulassungsempfehlung des CHMP am 20. September 2018 bestätigt. Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten folgt nun dem Wortlaut der Zulassung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten. Daher wird davon ausgegangen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend vom Beratungsgespräch für die pädiatrische Anwendung nun in Anlehnung an die Nutzenbewertung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten definiert werden kann (7).

### 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 Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-107) sowie anhand der Tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Fingolimod nach Ablauf der Befristung. Darüber hinaus wurde die Fachinformation zu Gilenya® herangezogen.

### 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. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). 2016.
3. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016. 2016.
4. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G, Fredrikson S, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Kappos L, Pozzilli C, Soerensen PS, Tackenberg B, Vermersch P, Comi G. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis (MS) in Europe. Part 2: Progressive MS, paediatric MS, pregnancy and general management. Eur J Neurol. 2018;25(5):739-46.
5. Wassmer E, Chitnis T, Pohl D, Amato MP, Banwell B, Ghezzi A, Hintzen RQ, Krupp LB, Makhani N, Rostasy K, Tardieu M, Tenenbaum S, Waldman A, Waubant E, Kornberg AJ. International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report. Neurology. 2016;87(9 Suppl 2):S110-6.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-107. Datum des Gesprächs: 14.01.2015. 2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung). 2015.

## 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 Erkrankung**

Multiple Sklerose (MS) ist nach heutigem Kenntnisstand eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Myelinhüllen im Zentralen Nervensystem (ZNS) angreift, zu neurologischer Symptomatik und häufig zu schwerer Behinderung führt. Sie ist die häufigste entzündliche Erkrankung des ZNS bei Erwachsenen (1). Bei Kindern und Jugendlichen tritt die Erkrankung selten auf (2). Von einer pädiatrischen MS spricht man, wenn die ersten Symptome der MS vor dem 18. Lebensjahr auftreten (3). Im Mittel liegt der Beginn der pädiatrischen MS bei zwölf bis 16 Jahren, selten treten erste Symptome vor dem zehnten Lebensjahr auf (4). Von der pädiatrischen MS mit Beginn in der Adoleszenz sind Mädchen etwa vier- bis fünfmal häufiger betroffen als Jungen. In jüngerem Alter ist der Unterschied nicht so ausgeprägt. Es wird diskutiert, ob hormonelle Veränderungen dafür verantwortlich sind (4). Als Risikofaktoren gelten Übergewicht (5), Passivrauchen (6), Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (7) und niedrige Vitamin-D-Spiegel (8).

Grundsätzlich unterscheidet man bei der MS verschiedene Stadien und Verläufe (9). Als Anfangsstadium der klinischen Erkrankung wird das klinisch isolierte Syndrom (KIS) beschrieben. Bei Auftreten einer erstmaligen typischen klinischen Symptomatik, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hinweist, fehlen die klassischen Kriterien der zeitlichen Dissemination (9). Am häufigsten ist die schubförmig-remittierende MS (RRMS – Relapsing Remitting Multiple Sclerosis). Bei Erwachsenen verläuft bei circa 10 bis 15 % der Patienten die Krankheit nicht schubförmig (9, 10), sondern ist durch eine schleichende Zunahme neurologischer Symptome gekennzeichnet. Diese Form wird als primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) bezeichnet. Bei Kindern ist diese Ausprägung äußerst selten und macht weniger als 2 % der Fälle aus (4). Bei über 98 % der pädiatrischen Patienten beginnt die MS klinisch mit einem schubförmigen Verlauf (4). Im Erwachsenenalter geht die schubförmige Verlaufsform in eine sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) über (11). Diese ist gekennzeichnet durch eine schleichende Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen, ohne oder unabhängig vom Auftreten weiterer Schübe (9).

### **Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)**

Die RRMS ist gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Anfälle (Schübe) mit neurologischen Symptomen, gefolgt von einer vollständigen oder partiellen Funktionserholung. Schübe werden als die klinische Manifestation von akut entzündlichen fokalen Läsionen verstanden, während die Behinderungsprogression eine unvollständige Erholung der neurologischen Funktionen bzw. eine chronische Demyelinisierung, Axonverluste und Gliose widerspiegelt (12). Das Fortschreiten der Behinderung wird höchstwahrscheinlich vom Zusammenspiel zwischen Axon- bzw. Glia-schädigung und endogenen Reparaturmechanismen bestimmt (13, 14).

Die Symptomatik bei MS ist durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensitivitätsstörungen gekennzeichnet. Häufige Erstsymptome sind wie bei Erwachsenen auch Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, Schwächegefühl und Gehstörungen (3, 4). Bei Kindern und Jugendlichen ist vor allem die kognitive Dysfunktion vorherrschend. Etwa 30 bis 40 % der pädiatrischen Patienten zeigen bereits früh im Krankheitsverlauf kognitive Defizite, 50 % zeigen Zeichen einer Depression und 70 % leiden unter Fatigue (15). Die schubbedingte Symptomatik verhindert oftmals den Schulbesuch und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus (16).

Die Schubrate in den ersten Jahren nach Beginn der Erkrankung ist bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen höher. Auch der Anteil schwerer Schübe ist höher als bei Erwachsenen. Jedoch erholen sich Kinder in den meisten Fällen vollständig von den Schüben. Wird MS nicht behandelt, bedeuten symptomfreie Intervallzeiten zwischen den Schüben keineswegs, dass sich die MS nicht weiterentwickelt. Vielmehr schreitet der Gewebeschaden im Gehirn kontinuierlich voran, wie sich an der zunehmenden Zahl und Größe der Läsionen nachweisen lässt (17, 18). Tatsächlich sind sogar die meisten im MRT darstellbaren Läsionen klinisch asymptomatisch. Neue Läsionen treten fünf- bis zehnmals häufiger auf als Schübe (19). Das pathologische Geschehen im ZNS ist komplex. So beeinflusst beispielsweise auch die Region im ZNS, die von einer Läsion betroffen ist, ob der pathologische Prozess eine Entsprechung in klinischer Schubaktivität findet (20).

Zu den mittels MRT erhobenen Variablen, die mit einer schnelleren Krankheitsprogression korreliert sein können, gehören eine hohe Anzahl und ein hohes Gesamtvolumen von T1- und T2-Läsionen im MRT (21, 22) oder das Vorliegen von Gadolinium-(Gd)-anreichernden Läsionen bei Auftreten der Krankheit (23, 24). Bei Kindern zeigt sich insbesondere in der frühen Krankheitsphase im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere T2-Läsionslast (25, 26).

Das Ausmaß einer MS-bedingten Hirnatrophie ist ein klinisch relevanter Prädiktionsfaktor für die Progression der kognitiven und physischen Behinderung (27-32). Pädiatrische MS-Patienten haben im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen gleichen Alters und Geschlechts ein geringeres Hirnvolumen (33). MRT-Studien zeigen signifikante Atrophie der grauen Substanz in der pädiatrischen MS (34). Eine Assoziation zwischen kognitiver Funktion und Hirnvolumen bei pädiatrischen Patienten weist auf frühe neurodegenerative Prozesse hin (35). Das T2-Läsionsvolumen korreliert mit einem reduzierten Wachstum in der Thalamusregion (36). Bei pädiatrischen MS-Patienten zeigen sich jedoch bei insgesamt häufigeren schweren Läsionen im

Vergleich zu Erwachsenen weniger physische Behinderungen, was für eine größere kompensatorische Kapazität spricht (26).

## Diagnose

Da MS eine Vielzahl von Symptomen verursacht, die die neurologischen Schädigungen in verschiedenen Teilen des ZNS widerspiegeln, gibt es keinen einfachen diagnostischen Test. Bei Erwachsenen fanden bis Ende der neunziger Jahre die von Poser entwickelten Kriterien breite Anwendung (37); diese erfordern für eine definitive Diagnose mindestens zwei klinische Schübe. 2001 wurden sie durch die McDonald-Kriterien ersetzt, die die Verfügbarkeit von MRT-Befunden berücksichtigen. Die 2010 revidierten McDonald-Kriterien werden in den USA, in Deutschland, Frankreich, Italien und Japan eingesetzt (38, 39).

Die McDonald-Kriterien erlauben mittels definierter Läsionsnachweise im MRT die Erfassung einer räumlichen und zeitlichen Dissemination der Herde. Sie haben damit den großen Vorteil, dass eine MS wesentlich frühzeitiger, und zwar bereits nach einem ersten Schub, mit besserer Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden kann (40-42). Eine solche frühzeitige Diagnose kommt den Patienten zugute, da in den ersten Phasen der Erkrankung ein akuter Axonverlust im Vordergrund steht und das relative Risiko einer Progression bestimmt (43, 44). Die Revision der McDonald-Kriterien unterstreicht die Bedeutung des MRT, dabei ist diese nicht nur für die Diagnosestellung zu sehen. Vielmehr ist im Kontext der Beobachtung subklinischer Krankheitsaktivität auch die Verlaufskontrolle per Bildgebung entscheidend für die weitere Therapieplanung und die optimale Versorgung der Patienten (45, 46).

Die International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) hat Diagnosekriterien für die pädiatrische MS entwickelt, die sich größtenteils auf die 2010 revidierten McDonald-Kriterien beziehen. Demnach kann die Diagnose MS bei Kindern bzw. Jugendlichen gestellt werden (47):

- wenn mindestens zwei nicht-enzephalopathische klinische ZNS-Ereignisse (keine akute disseminierte Enzephalomyelitis; ADEM) mit entzündlicher Ursache im Abstand von mehr als 30 Tagen auftreten, die mehr als eine Region des ZNS betreffen, oder
- wenn eine MS-typische, nicht-enzephalopathische Episode auftritt, zu der zusätzlich ein Läsionsnachweis im MRT mit zeitlicher und räumlicher Dissemination gemäß der McDonald-Kriterien vorliegt, oder
- wenn einem ADEM-Anfall frühestens drei Monate nach Symptombeginn ein nicht-enzephalopathisches klinisches Ereignis folgt, das neue McDonald-konforme MRT-Läsionen zeigt, oder
- wenn ein einzelnes akutes Ereignis auftritt, das nicht die ADEM-Kriterien erfüllt, jedoch die McDonald-Kriterien für zeitliche und räumliche Dissemination erfüllt (nur bei Kindern im Alter von mindestens zwölf Jahren).

## **Einteilung der Krankheitsstadien**

Die Erkrankung hat einen äußerst variablen und unvorhersehbaren Verlauf, der die Bewertung der Krankheitsprogression erschwert. Die Einteilung des Behinderungsgrades der MS-Patienten erfolgt in der neurologischen Praxis üblicherweise mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (48). Der EDSS-Score beginnt bei 0 (normaler neurologischer Befund), endet bei 10 (Tod durch MS) und ist in Halbpunkteschritte unterteilt. Um eine echte anhaltende Progression von entzündlicher schubförmiger Krankheitsaktivität oder -variabilität zu unterscheiden, wird empfohlen, dass eine Änderung des EDSS-Wertes um einen Punkt durch eine zweite Bewertung nach drei oder sechs Monaten zu bestätigen ist. Die Unterteilungsgrenzen nach EDSS-Werten wurden wie folgt festgelegt: bis einschließlich 3,5 uneingeschränkt gehfähig, ab 4,0 eingeschränkt bzw. nur mit uni- oder bilateralen Hilfsmitteln gehfähig. Patienten mit einem EDSS-Score von 7 bis 10 sind rollstuhlpflichtig. Der EDSS-Score bildet die kognitiven Defizite jedoch nur unzureichend ab (49).

Treten die ersten beiden Schübe innerhalb eines Jahres auf oder tritt nach dem ersten Schub keine vollständige Erholung ein, ist eine raschere Progredienz im weiteren Krankheitsverlauf zu erwarten (4). Patienten mit pädiatrischer MS gehen etwa zehn Jahre früher in das Stadium der SPMS über als Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter. Außerdem werden bereits in jüngerem Alter Stadien fortgeschrittener und irreversibler Behinderung erreicht. Auf der Stufe desselben Behinderungsgrads sind Patienten mit Erkrankungsbeginn im Kindesalter etwa zehn Jahre jünger als Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter. Dabei ist jedoch die insgesamt Dauer von Erkrankungsbeginn bis zum jeweiligen Behinderungsgrad bzw. zur Konversion zur SPMS bei pädiatrischer MS länger als bei der MS des Erwachsenenalters (11).

## **Mortalität**

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Mortalität durch die Erkrankung erhöht: Anhand der Daten des seit 1956 bestehenden MS-Registers in Dänemark haben Bronnum-Hansen et al. (50) nachgewiesen, dass die Überlebenschancen bei Männern und Frauen mit MS geringer ist als die einer entsprechenden Vergleichspopulation. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass das Suizidrisiko bei MS-Patienten im Schnitt doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung (51). Bei über der Hälfte der Todesfälle bei MS-Patienten waren MS-bedingte Begleitsymptome die Todesursache. Eine Auswertung auf Basis einer US-Datenbank konnte eine um das Dreifache erhöhte Mortalität bei MS-Patienten im Vergleich zu nicht an MS erkrankten Personen feststellen (52). Die beschriebenen Daten wurden an erwachsenen Patienten erhoben. Da die MS eine lebenslange Erkrankung darstellt, sind diese Angaben auch für Patienten relevant, die bereits im Kindesalter an MS erkranken.

## **Zielpopulation**

Die Zielpopulation für Fingolimod im hier relevanten Anwendungsgebiet sind pädiatrische Patienten mit schubförmiger MS ab dem Alter von zehn Jahren. Die Patienten müssen eine hochaktive Erkrankung trotz Vorbehandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus einer krankheitsmodifizierenden Therapie aufweisen oder eine rasch progrediente RRMS. Die

Zielpopulation ist entsprechend Abschnitt 3.2.3 definiert als die Anzahl der Patienten in der GKV, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem hier relevanten Anwendungsgebiet gemäß Zulassung infrage kommt.

### 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**

RRMS ist eine chronische, entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS, die mit zunehmender Behinderung und abnehmender Lebensqualität einhergeht (53, 54). Schutz und Reparatur des Nervensystems sind für die Therapie der MS genauso wichtig wie die Verringerung der Entzündung.

Um den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von MS-Patienten zu erfüllen, sind neue Therapien erforderlich, die

- eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf Schubreduktion und Behinderungsprogression bieten,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken,
- neben der antiinflammatorischen Wirkung auch direkte ZNS-Effekte aufweisen,
- über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen und
- eine unkomplizierte Anwendung ermöglichen.

#### **Bisherige Behandlungsmöglichkeiten**

Aktuelle Therapieempfehlungen sind in einer S1-Leitlinie zu finden. Diese Leitlinie orientiert sich an der Leitlinie der DGN/KKNMS und gibt erweiternd konkrete Handlungsempfehlungen für die immunmodulatorische Behandlung im Kindes- und Jugendalter (55). Die Therapie erfolgt demnach weitgehend in Anlehnung an die Behandlung der MS im Erwachsenenalter.

Als Therapie bei milden und moderaten Verlaufsformen werden IFN-beta und Glatirameracetat empfohlen, die auch als einzige der krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der MS bei Kindern zugelassen sind (Tabelle 3-1). Verfügbare Medikamente sind in Tabelle 3-1 beschrieben.

Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel, Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS (9)

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS	Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
<b>Milde/moderate Verlaufsform</b>			
<b>Dimethylfumarat</b>			
Tecfidera® (56)	240 mg, 2x täglich, magensaftresistente Hartkapseln, p. o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.	Nein
<b>Glatirameracetat</b>			
Copaxone® (57)	20 mg, 1x täglich, Injektion, s. c.	Zur Behandlung von schubförmiger MS. Nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.	Ab 12 Jahren
Clift® (58)	20 mg, 1x täglich, Injektion, s. c.	Zur Behandlung von rezidivierenden Formen der MS. Nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.	Ab 12 Jahren
<b>Interferon-beta 1a</b>			
Avonex® (59)	30 µg (0,5 ml Lösung), 1x wöchentlich, Injektion, i. m.	Patienten nach erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko einer klinisch gesicherten MS besteht. Patienten mit schubförmiger MS. Nicht indiziert bei progredienter MS.	Ab 12 Jahren
Rebif® (60)	44 µg, 3x wöchentlich, Injektion, s. c.	Patienten mit einem einzelnen demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko einer klinisch gesicherten MS besteht. Patienten mit schubförmiger MS. Bei Patienten mit SPMS ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.	Ab 2 Jahren
<b>Peginterferon-beta 1a</b>			
Plegridy® (61)	125 µg (0,5 ml Lösung), alle zwei Wochen, Injektion, s. c.	Erwachsene Patienten mit RRMS.	Nein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Empfohlene Dosierung und Applikationsart</b>	<b>Anwendung in der MS</b>	<b>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</b>
<b>Interferon-beta 1b</b>			
Extavia® (62)	250 µg, jeden zweiten Tag, Injektion, s. c.	<p>Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko für klinisch gesicherte MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p> <p>Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.</p>	Ab 12 Jahren
Betaferon® (63)	250 µg, jeden zweiten Tag, Injektion, s. c.	<p>Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis, wenn ein hohes Risiko für klinisch gesicherte MS besteht.</p> <p>Patienten mit schubförmiger MS.</p> <p>Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren.</p>	Ab 12 Jahren
<b>Teriflunomid</b>			
Aubagio® (64)	14 mg täglich, Tabletten, p. o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.	Nein
<b>(Alternativtherapien)</b>			
<b>Azathioprin</b>			
Imurek® (65)	2–3 mg pro kg Körpergewicht täglich, Injektion, i. v., oder Tabletten, p. o.	Schubförmige MS, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit IFN-beta nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.	Nicht zur Anwendung in der MS empfohlen
<b>Immunglobuline</b>			
Gamunex® (66) Octagam® (67)	Keine	Keine MS-Zulassung. Gemäß DGN-Therapieleitlinie (9) ist der Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.	Nein
<b>(Hoch-) aktive Verlaufsform</b>			
<b>Alemtuzumab (1. Wahl)</b>			
Lemtrada® (68)	12 mg täglich, Infusion, i. v. (1. Phase: 5 Tage; 2. Phase nach 12 Monaten: 3 Tage)	Erwachsene Patienten mit aktiver RRMS, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.	Nein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Empfohlene Dosierung und Applikationsart</b>	<b>Anwendung in der MS</b>	<b>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</b>
<b>Fingolimod (1. Wahl)</b>			
Gilenya® (69)	0,5 mg bzw. 0,25 mg (Kinder ≤ 40 kg Körpergewicht) täglich, Hartkapseln, p. o.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie von erwachsenen Patienten sowie pädiatrischen Patienten ab zehn Jahren mit RRMS mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>RRMS mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie;</li> <li>rasch fortschreitender schwerer RRMS.</li> </ul>	Ab 10 Jahren
<b>Natalizumab (1. Wahl)</b>			
Tysabri® (70)	300 mg einmal alle vier Wochen, Infusion, i. v.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender MS mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) oder</li> <li>mit rasch fortschreitender RRMS.</li> </ul>	Nein
<b>Mitoxantron (2. Wahl)</b>			
Ralenova® (71)	12 mg pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche, alle drei Monate, Infusion, i. v.	Nicht-rollstuhlpflichtige Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS und einem EDSS-Score von 3–6, mit und ohne überlagernde Schübe, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium befinden und bei denen eine Therapie mit Immunmodulatoren versagt hat oder nicht vertragen wird.	Nein
<b>(Alternativtherapie)</b>			
<b>Cyclophosphamid</b>			
Endoxan® (72)	Keine Angaben	Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren (9).	Ja

<b>Wirkstoff</b>	<b>Empfohlene Dosierung und Applikationsart</b>	<b>Anwendung in der MS</b>	<b>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</b>
<b>Neu zugelassene Arzneimittel (in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt)</b>			
<b>Cladribin</b>			
Mavenclad® (73)	1,75 mg pro kg pro Jahr, über zwei Jahre mit je zwei Behandlungswochen	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde	Nein
<b>Ocrelizumab</b>			
Ocrevus® (74)	2×300 mg i. v. initial im Abstand von zwei Wochen, dann 600 mg i. v. alle sechs Monate	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher PPMS, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.	Nein

Sowohl IFN-beta als auch Glatirameracetat sind auch zur Behandlung von Kindern mit MS zugelassen. Die Zulassungen basieren auf retrospektiven Daten. Bisher gibt es zur Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen MS keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien. Verfügbare Daten aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie zu IFN-beta und Glatirameracetat zeigen, dass im Mittel eine Reduktion der Schubhäufigkeit von drei auf einen Schub pro Jahr erreicht werden kann (75). Für IFN-beta 1b s. c. deuten außerdem zur Verfügung stehende Daten auf ein ähnliches Sicherheitsprofil wie in der Erwachsenentherapie hin. Zu IFN-beta 1a s. c. liegen Daten einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) vor. Das Sicherheitsprofil bei Kindern (zwei bis elf Jahre alt) und Jugendlichen (zwölf bis 17 Jahre alt) ist ähnlich dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen (60). Begrenzte veröffentlichte Daten zu IFN-beta 1a i. m. lassen bei Jugendlichen im Alter von zwölf bis 16 Jahren ein Sicherheitsprofil vermuten, das dem der Erwachsenentherapie ähnlich ist (59). Veröffentlichte Daten zu Glatirameracetat weisen bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen zwölf und 18 Jahren auf ein Sicherheitsprofil hin (Anwendung täglich 20 mg s. c.), das ebenfalls mit dem der Erwachsenentherapie vergleichbar ist (57). Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit MS werden derzeit außerdem die Wirkstoffe Teriflunomid (76), Dimethylfumarat (77) und Alemtuzumab (78) in kontrollierten klinischen Studien untersucht.

Ein Wechsel der gewählten Therapieform ist bei etwa 50 % der Patienten zu beobachten. Häufigster Grund dafür ist eine unzureichende Wirksamkeit. Zu einem geringeren aber doch relevanten Anteil wechselten Patienten aufgrund mangelnder Compliance oder Unverträglichkeiten die Therapie (79). Ein Drittel der pädiatrischen MS-Patienten gab in einer Erhebung an, die Medikation nicht vorschriftsgemäß angewendet zu haben und mindestens ein

Fünftel der Anwendungen ausgelassen zu haben (Non-Adhärenz). Am häufigsten wurden die Anwendungen einfach vergessen, aber auch ein absichtliches Auslassen wegen der Beeinträchtigung bei Aktivitäten oder eine schmerzhaft Anwendung wurden als Grund angegeben (80). Es besteht folglich in der pädiatrischen MS ein dringender medizinischer Bedarf für wirksame und einfach anzuwendende Arzneimittel, deren Nutzen- und Sicherheitsprofil in klinischen Studien belegt worden ist.

### **Bedarfsdeckung durch Fingolimod**

Fingolimod ist eine zielgerichtete Therapie mit klar definiertem Wirkansatz. Fingolimod wirkt über das S1P-Rezeptor-System, das sowohl peripher als auch zentral nachweisbar ist. Neben der Wirkung auf das periphere Immunsystem werden daher auch direkte ZNS-Effekte postuliert. Damit deuten die bisher erhobenen Daten darauf hin, dass Fingolimod sowohl auf die fokalen Schädigungen im Gehirn, ausgelöst durch periphere Entzündungsmechanismen, als auch auf den diffusen Schaden und die damit einhergehende Neurodegeneration der MS wirkt (81).

Entsprechend kann die Anwendung von Fingolimod sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu einer Verringerung der Läsionslast und zu einer Reduktion der Schubrate führen. In diesem Zusammenhang wurde auch eine Reduktion der Behinderungsprogression nachgewiesen (82-89).

Aus dem in Modul 2 beschriebenen Wirkmechanismus von Fingolimod ist ersichtlich, dass die pharmakodynamischen Effekte im peripheren Immunsystem selektiv sowie nach Absetzen meist vollständig reversibel und deshalb sehr gut steuerbar sind.

Die einmal tägliche orale Gabe kann zur Steigerung der Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die am häufigsten angewendeten Basistherapien sind dagegen parenteral zu verabreichen. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen und Infusionen zu Reaktionen an den Applikationsstellen, wie z. B. zu Entzündungen, Schmerzen, Schwellungen und Nekrosen (57, 59, 60, 62, 63, 89). Aus Untersuchungen bei Erwachsenen ist bekannt, dass sich diese Reaktionen signifikant auf das Wohlbefinden der Patienten auswirken (90). Die aus der Applikationsform resultierenden Nebenwirkungen reduzieren die Therapieadhärenz (91, 92). Daten der EPOC-Studie zeigen eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Umstellung von parenteral verabreichten Therapien auf Fingolimod, gemessen anhand des international anerkannten Fragebogens SF-36. Typische Symptome wie Fatigue oder Depressionen wurden verringert. Mit Fingolimod behandelte Patienten zeigten sich auch zufriedener als Patienten, die weiterhin eine Injektionstherapie erhielten (93). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt auch bei Kindern zu beobachten sein wird.

### **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.*

MS betrifft weltweit geschätzt bis zu 2,3 Millionen Menschen (94). Die Erkrankungshäufigkeit ist hierbei bezogen auf die globale Gesamtbevölkerung nicht gleichmäßig verteilt, da sie mit der geographischen Entfernung vom Äquator ansteigt. Vorwiegend tritt sie in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf (95). Die jährliche Inzidenz liegt global bei ca. 3,5 bis 5 pro 100.000 Einwohner (9). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (9). Bei Kindern und Jugendlichen ist die Erkrankung selten (2).

Von einer pädiatrischen MS spricht man, wenn die ersten Symptome der MS vor dem 18. Lebensjahr auftreten (3). Im Mittel liegt der Beginn der pädiatrischen MS bei zwölf bis 16 Jahren, selten sind erste Symptome vor dem zehnten Lebensjahr zu beobachten (4). Die pädiatrische MS mit Beginn in der Adoleszenz ist bei Mädchen etwa vier- bis fünfmal häufiger als bei Jungen. In jüngerem Alter ist der Unterschied nicht so stark ausgeprägt. Es wird diskutiert, ob hormonelle Veränderungen dafür verantwortlich sind (4).

Aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz der MS bei Kindern wurden von Holstiege et al. auf Basis von GKV-Verordnungsdaten ermittelt. Grundlage war eine Vollerfassung vertragsärztlicher Daten aller gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2016. Die Prävalenz wurde auf Basis einer gesicherten Diagnose mit ICD-Code G35.- ohne weitere Differenzierung für die Berichtsjahre 2009 bis 2015 ermittelt. Die kumulative Inzidenz berücksichtigt alle Patienten mit erstmaliger MS-Diagnose im Jahr 2015 (96). Diese kumulative Inzidenz wurde für die Altersgruppe der 0- bis 24-Jährigen mit 8,9 je 100.000 Versicherte angegeben. Die Diagnoseprävalenz ergibt sich aus den Daten von Holstiege et al. zu etwa 0,01 % bei den 0- bis 14-Jährigen (hier ist kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu beobachten) und zu 0,05 % bzw. 0,02 % bei den 15- bis 19-Jährigen (Mädchen bzw. Jungen) (96).

Aus dem DMSG-Register ergab sich eine jährliche Inzidenz von 0,64 je 100.000 Einwohner für Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 15 Jahren. Alle pädiatrischen Fälle waren durch einen schubförmigen Verlauf gekennzeichnet. Die Gesamtzahl der an MS erkrankten Kinder in Deutschland wurde auf Basis des DMSG-Registers auf 227 geschätzt (3). Petersen et al. haben die Prävalenz der MS auf Basis der Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) in der GKV im Jahr 2010 ermittelt. Es wurden alle gesicherten Diagnosen mit ICD-Code G35.- einbezogen. Aus der grafischen Darstellung lässt sich eine Prävalenz von etwa 40 Fällen je 100.000 Versicherte ablesen (0,04 %) (97).

Auf Basis einer Kohortenstudie mit einer Datenbasis von etwa 20 Millionen GKV-Versicherten (GePaRD-Datenbank) aus vier gesetzlichen Krankenkassen wurde die jährliche Inzidenz von MS-Diagnosen (ICD-Code G35.-) ermittelt. Aus den publizierten Daten lässt sich die Inzidenz im Alterssegment von 0 bis 19 Jahre auf etwa 5 je 100.000 Versicherte pro Jahr ablesen (98).

Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der MS in Deutschland

	<b>GKV- Verordnungsdaten Holstiege et al.</b>	<b>DMSG-Register Reinhardt et al.</b>	<b>Morbi-RSA Petersen et al.</b>	<b>GePaRD Schmedt et al.</b>
<b>Inzidenz</b>				
<b>0 bis 24 Jahre</b>	0,0089 % <sup>a</sup>			
<b>0 bis 19 Jahre</b>				0,005 <sup>d</sup>
<b>0 bis 15 Jahre</b>		0,00064 % <sup>b</sup>		
<b>Prävalenz</b>				
<b>0 bis 14 Jahre</b>	Mädchen: 0,001 % <sup>c</sup>			
	Jungen: 0,001 % <sup>c</sup>			
<b>15 bis 19 Jahre</b>	Mädchen: 0,05 % <sup>c</sup>			
	Jungen: 0,02 % <sup>c</sup>			
<b>0 bis 17 Jahre</b>			0,04 % <sup>c</sup>	
a: 8,9 pro 100.000 GKV-Versicherte. b: 0,64 pro 100.000 Personenjahre; nach Korrektur für Dunkelziffer. c: Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten im jeweiligen Alterssegment. d: 5 pro 100.000 GKV-Versicherte.				

Angaben zum Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung bzw. der Anteil mit rasch fortschreitender RRMS lassen sich aus der verfügbaren Literatur nicht entnehmen. Näherungsweise wird der Anteil aus den Daten der PARADIGMS-Studie ermittelt. Die Definition einer hochaktiven Erkrankung wurde entsprechend der Operationalisierung im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod für erwachsene MS-Patienten übernommen (99). Demnach ist eine hochaktive Erkrankung durch das Vorhandensein mindestens eines Schubs im Vorjahr oder mindestens einer Gd-Läsion definiert. 72 der 215 randomisierten Patienten (33,5 %) zeigten entsprechend dieser Operationalisierung einen hochaktiven Verlauf trotz Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Eine rasch fortschreitende RRMS ist laut Fachinformation in der pädiatrischen Anwendung definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsion(en) im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einem kürzlich durchgeführten MRT. Eine rasch fortschreitende RRMS gemäß dieser Definition zeigten 54 der 215 randomisierten Patienten der PARADIGMS-Studie (25,1 %), wobei das Kriterium der signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen aufgrund eines fehlenden Referenz-MRTs nicht berücksichtigt werden konnte (69).

Der **Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung** an der gesamten Population der pädiatrischen Patienten mit RRMS wird daher auf 33,5 % geschätzt, der **Anteil der Patienten mit einer rasch fortschreitenden RRMS** auf 25,1 %. Dabei ist jedoch eine Überschneidung der Patientenpopulationen zu berücksichtigen. Vorbehandelte Patienten mit rasch

fortschreitender RRMS (Subpopulation F) können prinzipiell auch den Patientengruppen mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung zugeordnet werden (Subpopulationen D und E). Um diese Unsicherheit in der Ermittlung der Patientenzahlen zu berücksichtigen, wird in Anlehnung an den Beschluss zur Nutzenbewertung zur Anwendung bei erwachsenen Patienten folgendermaßen vorgegangen (99):

- Als Untergrenze für die Zahl der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS wird ausschließlich der Anteil der therapienaiven Patienten in dieser Gruppe berücksichtigt (64,8 % der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS, ebenfalls aus den Daten der PARADIGMS-Studie ermittelt).
- Als Obergrenze dient die Gesamtheit der Patienten mit einer rasch fortschreitenden RRMS unabhängig von einer Vorbehandlung.

*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.*

Insgesamt hat sich laut Holstiege et al. über die vergangenen Jahre eine zunehmende Prävalenz der MS gezeigt (96). So ist die altersstandardisierte Prävalenz der MS insgesamt in den Jahren 2009 bis 2015 kontinuierlich von 0,247 auf 0,318 angestiegen (pro Jahr etwa um 0,012). Die absolute Anzahl an Erkrankungsfällen ist im Mittel pro Jahr um 8.600 gestiegen. Das entspricht einem jährlichen Anstieg von etwa 5 %. Angaben zur Veränderung der Inzidenz konnten dem Bericht nicht entnommen werden. Es ist aber anzunehmen, dass sich die Veränderung der Prävalenz insbesondere durch eine erhöhte Diagnoserate erklären lässt. Es ist zudem davon auszugehen, dass der Anstieg, der für die MS-Erkrankungshäufigkeit beobachtet wurde, auch auf die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter übertragbar ist. Die Prävalenzen auf Basis der Fortschreibung sind Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz der MS innerhalb der nächsten fünf Jahre

Prävalenz (%) <sup>a</sup>		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
0 bis 14 Jahre	Mädchen	0,001	0,0011	0,0011	<b>0,0012</b>	0,0012	0,0013	0,0013	0,0014	<b>0,0015</b>
0 bis 14 Jahre	Jungen	0,001	0,0011	0,0011	<b>0,0012</b>	0,0012	0,0013	0,0013	0,0014	<b>0,0015</b>
15 bis 19 Jahre	Mädchen	0,05	0,0525	0,0551	<b>0,0579</b>	0,0608	0,0638	0,0670	0,0704	<b>0,0739</b>
15 bis 19 Jahre	Jungen	0,02	0,0210	0,0221	<b>0,0232</b>	0,0243	0,0255	0,0268	0,0281	<b>0,0295</b>
a: Angaben pro 100.000 GKV-Versicherte auf Basis der Daten von Holstiege et al.										

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Subpopulation E)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>b</sup></b>
Fingolimod (Gilenya®)	<b>169</b> [Min: 75; Max: 262]	<b>146</b> [Min: 65; Max: 227]
<p>a: Anzahl der Patienten in der GKV und PKV (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,5 %).</p> <p>b: Für die Herleitung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 wurde jeweils die mittlere Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Berechnungsgrundlage herangezogen. Für die obere und untere Grenze der Zielpopulation (Min-Werte bzw. Max-Werte) werden in Abschnitt 3.3 aus Gründen der Übersichtlichkeit keine zusätzlichen Angaben zu den Jahrestherapiekosten gemacht.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.

### Anzahl der pädiatrischen Patienten mit RRMS

Gemäß einer Datenbankanalyse der Firma Insight Health (Patient INSIGHTS Panel) mit einer Abdeckung aller bundesweit eingelösten GKV-Verordnungen von ca. 55 %, haben im Jahr 2017 deutschlandweit 406 pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zehn Jahren; entspricht dem hier relevanten, zugelassenen Anwendungsgebiet) (100). Basierend auf der Annahme, dass krankheitsmodifizierende MS-Therapien auch nur bei vorliegender MS verordnet

wurden, waren im Jahr 2017 in Deutschland folglich mindestens 406 Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zehn Jahren an MS erkrankt. Aufgrund des geringen Anteils der PPMS innerhalb der MS-Erkrankungen in diesem Alterssegment wird näherungsweise angenommen, dass alle diese Patienten an einer schubförmigen MS leiden. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass 406 Patienten die faktische Untergrenze für in Deutschland von MS betroffene Kinder und Jugendliche darstellen.

Die Angaben von Reinhardt et al. (DMSG-Register) zur Fallzahl der pädiatrischen MS berücksichtigen nur Patienten bis zu einem Alter von 15 Jahren und liegen mit einer Schätzung von 227 Patienten unter den tatsächlichen Verordnungszahlen im relevanten Alterssegment (3). Sie finden daher in der weiteren Herleitung der Patientenzahlen keine Berücksichtigung. Die von Petersen et al. (Morbi-RSA) ermittelten Daten basieren auf einem Datensatz aus dem Jahr 2010, Schmedt et al. (GePaRD) legen eine Teilerfassung der Versichertendaten zugrunde. Die aktuellsten Zahlen lassen sich der Arbeit von Holstiege et al. entnehmen. Hierbei handelt es sich zudem um eine Vollerfassung der Daten der vertragsärztlichen Verordnungen aller GKV-Versicherten, weswegen die Daten als valide angesehen werden können (96). Die weitere Ermittlung der maximalen Größe der Zielpopulation erfolgt daher auf Basis der Arbeit von Holstiege et al. Nach Fortschreibung der publizierten Werte bis 2018 ergibt sich eine absolute Fallzahl an Kindern und Jugendlichen mit MS von 1.420 als Obergrenze der Diagnoseprävalenz. Diese wird der weiteren Berechnung zugrundegelegt; die tatsächliche Prävalenz liegt aufgrund undiagnostizierter Fälle möglicherweise höher (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Obergrenze Gesamtzahl pädiatrischer MS-Patienten in Deutschland

Altersgruppe	Geschlecht	MS-Prävalenz <sup>a</sup> in %	Versicherte, KM6-Statistik <sup>b</sup>	MS-Erkrankte
0 bis 14 Jahre	Weiblich	0,0012	4.521.782	54
0 bis 14 Jahre	Männlich	0,0012	4.774.496	57
15 bis 19 Jahre	Weiblich	0,0579	1.704.756	887
15 bis 19 Jahre	Männlich	0,0232	1.820.697	422
<b>Summe: 0 bis 19 Jahre</b>	<b>beide</b>			<b>1.420</b>
a: Angaben pro 100.000 GKV-Versicherte im Alterssegment, gemäß Fortschreibung auf Basis der Daten von Holstiege et al. (96)				
b: KM6-Statistik, Stichtag 1. Juli 2017.				

Aus den beschriebenen Datensätzen ergibt sich damit eine **Untergrenze von 406 Patienten** für die Zielpopulation. Dieser Wert basiert auf tatsächlichen Verordnungszahlen und stellt eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz dar, da unbehandelte Patienten unberücksichtigt bleiben. Als **Obergrenze** lässt sich aus der Publikation von Holstiege et al. eine Zahl von **1.420 Patienten** ermitteln. Dieser Wert umfasst Patienten außerhalb des dossierrelevanten pädiatrischen

Alterssegments, nämlich solche im Alter von 0 bis 9 Jahren und Patienten im Alter von 18 und 19 Jahren. Aufgrund der Altersstruktur der Erkrankung ist anzunehmen, dass ein großer Teil dieser 1.420 Patienten über 18 Jahre alt ist und dieser Wert die wirkliche Patientenzahl überschätzt. Insgesamt ergibt der **Mittelwert von 913 Patienten** jedoch eine realistische Abschätzung der Größe der Zielpopulation (GKV-Patienten). Es wird näherungsweise davon ausgegangen, dass alle Fälle dem RRMS-Verlauf zuzuordnen sind, da primär progrediente Fälle bei Kindern selten sind und die Phase des sekundär progredienten Verlaufs erst im Erwachsenenalter erreicht wird (Abschnitt 3.2.1). Die Anzahl der **Patienten in der GKV und PKV** ergibt sich aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,5 % (aktuell 71,4 Millionen GKV-Versicherte bei 82,5 Millionen Einwohner im Bezugsjahr 2016) und liegt **im Mittel bei 1.056 Patienten (469 bis 1.642 Patienten)** (101, 102).

### **Herleitung der Anzahl der Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes von Fingolimod**

Der Anteil der Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung an der gesamten Population der pädiatrischen Patienten mit RRMS wird auf 33,5 % geschätzt (Subpopulationen D und E). Der Anteil der Patienten mit einer rasch fortschreitenden RRMS ergibt sich aus den PARADIGMS-Daten und liegt bei 25,1 % (Subpopulation F; im vorliegenden Modul 3E nicht relevant). Aufgrund einer Überschneidung mit den Populationen D und E ergibt sich eine Unsicherheit in der Größe der Population F. Um diese abzubilden, wird als Untergrenze in dieser Population nur der Anteil der therapienaiven Patienten berücksichtigt (64,8 % der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS). Die Gesamtheit der Patienten mit einer rasch fortschreitenden RRMS unabhängig von einer Vorbehandlung bildet die Obergrenze.

Die Subpopulation D (nicht relevant für das hier vorliegende Modul 3E) umfasst die Patienten mit hochaktiver Erkrankung, für die nach patientenindividueller Entscheidung eine Umstellung oder Fortführung der Basistherapie erfolgt. Die Subpopulation E (im vorliegenden Modul 3D relevant) umfasst die Patienten mit hochaktiver Erkrankung, für die nach patientenindividueller Entscheidung eine Eskalationstherapie erfolgt. Die Aufteilung zwischen diesen beiden Populationen lässt sich anhand der tatsächlichen Verordnungszahlen (Quelle: Insight Health) sowie anhand einer Arbeit von Huppke et al. ermitteln:

- Insgesamt haben, wie bereits ausgeführt, 406 pädiatrische MS-Patienten in Deutschland eine Verordnung für eine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten (100). 136 Patienten mit Verordnung zeigen eine hochaktive Erkrankung, wenn man den aus den PARADIGMS-Daten ermittelten Anteil von 33,5% auf die Anzahl von 406 Patienten mit Verordnung insgesamt anwendet. Insgesamt 25 Patienten mit Verordnung haben eine Eskalationstherapie mit Natalizumab erhalten. Nimmt man nun näherungsweise an, dass alle 25 Patienten zur Gruppe der Patienten mit hochaktiver Erkrankung gehören, ergibt sich ein Anteil von **18,4 % der hochaktiven Patienten** (25 von 136 Patienten), die demnach der **Subpopulation E** zuzuordnen sind (in der weiteren Berechnung als **Untergrenze** berücksichtigt). Im Umkehrschluss erhalten 81,6 % eine Umstellung oder Fortführung der Basistherapie.

- Der Arbeit von Huppke et al. ist zu entnehmen, dass 46 von 60 Patienten mit hochaktiver Erkrankung Natalizumab erhalten haben (55). Dies entspricht **76,7 % der hochaktiven Patienten**, die demnach der **Subpopulation E** zuzuordnen sind (in der weiteren Berechnung als **Obergrenze** berücksichtigt). Im Umkehrschluss erhalten 23,3 % eine Umstellung oder Fortführung der Basistherapie.
- Im Mittel ergeben sich somit aus den Daten von Insight Health bzw. Huppke et al.:
  - ein Anteil von 52,5 % der hochaktiven Patienten für die Subpopulation D und
  - ein Anteil von **47,6 % der hochaktiven Patienten für die Subpopulation E**.

### Größe der Zielpopulation

- GKV und PKV: Von den 157 bis 550 (Mittel: 354) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung entfallen damit 82 bis 289 (Mittel: 186) Patienten in die Subpopulation D. 75 bis 262 (Mittel: 169) Patienten entfallen in die Subpopulation E. In der Subpopulation F sind 76 bis 412 (Mittel: 244) Patienten enthalten.
- GKV: Von den 136 bis 476 (Mittel: 306) Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Vorbehandlung entfallen damit 71 bis 250 (Mittel: 161) Patienten in die Subpopulation D. 65 bis 227 (Mittel: 146) Patienten entfallen in die Subpopulation E. In der Subpopulation F sind 66 bis 356 (Mittel: 211) Patienten enthalten.

Tabelle 3-6: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Subpopulationen

Population	Anteil	Untergrenze	Obergrenze	Mittel	Quelle
<b>GKV und PKV</b>					
PädMS Gesamt	100 %	469	1.642	1.056	Insight Health Holstiege et al.
Hochaktive Erkrankung trotz Vorbehandlung (D+E)	33,5 %	157	550	354	PARADIGMS
Umstellung/Fortführung Basistherapie (D)	52,5 %	82	289	186	Insight Health Huppke et al.
<b>Eskalationstherapie (E)</b>	<b>47,6 %</b>	<b>75</b>	<b>262</b>	<b>169</b>	Insight Health Huppke et al.
Rasch fortschreitende RRMS (F)	25,1 %				PARADIGMS
Davon therapienaive Patienten (Untergrenze) und alle Patienten (Obergrenze)	64,8 % bzw. 100 %	76	412	244	PARADIGMS
<b>GKV</b>					
PädMS Gesamt	100 %	406	1.420	913	Insight Health Holstiege et al.
Hochaktive Erkrankung trotz Vorbehandlung (D+E)	33,5 %	136	476	306	PARADIGMS
Umstellung/Fortführung Basistherapie (D)	52,5 %	71	250	161	Insight Health Huppke et al.
<b>Eskalationstherapie (E)</b>	<b>47,6 %</b>	<b>65</b>	<b>227</b>	<b>146</b>	Insight Health Huppke et al.
Rasch fortschreitende RRMS (F)	25,1 %				PARADIGMS
Davon therapienaive Patienten (Untergrenze) und alle Patienten (Obergrenze)	64,8 % bzw. 100 %	66	356	211	PARADIGMS

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Nicht belegt	<b>146</b> [Min: 65; Max: 227]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 Anzahl der Patienten in der GKV wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.3 beschrieben.

### 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.

Für den Abschnitt 3.2 wurden unsystematische Literaturrecherchen zum Erkrankungsbild der MS, zum therapeutischen Bedarf, zur Operationalisierung einer hochaktiven Erkrankung sowie zur Prävalenz und Inzidenz der MS in den Datenbanken Embase und Medline sowie in der

firmeneigenen Datenbank von Novartis durchgeführt. Zur Herleitung der Zielpopulation entsprechend des Anwendungsgebietes wurden weitere öffentlich zugängliche Quellen verwendet (siehe detaillierte Erläuterungen in Abschnitt 3.2.3).

Angaben zum Bevölkerungsstand wurden den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamtes entnommen. Angaben zur Anzahl der GKV-versicherten Personen wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

### 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. Hartung H-P, Haas J, Meergans M, Tracik F, Ortler S. Interferon- $\beta$ 1b in der Multiple-Sklerose-Therapie. *Nervenarzt*. 2013;84:679-704.
2. Chitnis T, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Kornberg A, Krupp LB, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Waubant E, Wassmer E. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: meeting report. *Neurology*. 2013;80(12):1161-8.
3. 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.
4. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S74-81.
5. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013;80(6):548-52.
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, group Ks. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2589-95.
7. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, O'Mahony J, Magalhaes S, Hanwell H, Vieth R, Tellier R, Vincent T, Disanto G, Ebers G, Wambara K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Booth F, Sebire G, Callen D, Meaney B, Dilenge ME, Lortie A, Pohl D, Doja A, Venketaswaran S, Levin S, Macdonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Cooper P, Grand'maison F, Baird JB, Bhan V, Marrie RA. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):436-45.
8. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, McDonald JC, Oksenberg JR, Bacchetti P, Waubant E. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(5):618-24.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [Zuletzt aktualisiert 13.08.2014; abgerufen am 05.11.2014]; Abrufbar unter: [www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html](http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html).
10. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Ubcms Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(12):1368-74.

11. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Rouillet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C, Adult Neurology Departments KSG. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
12. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
14. Kerschensteiner M, Bareyre FM, Buddeberg BS, Merkler D, Stadelmann C, Bruck W, Misgeld T, Schwab ME. Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;200(8):1027-38.
15. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, Moiola L, Falautano M, De Caro MF, Lopez M, Patti F, Vecchio R, Pozzilli C, Bianchi V, Roscio M, Comi G, Trojano M, Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological S. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008;70(20):1891-7.
16. Boyd JR, MacMillan LJ. Experiences of children and adolescents living with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2005;37(6):334-42.
17. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(3):327-32.
18. White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *J Neurosci Nurs.* 2008;40(2):85-95.
19. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain.* 1998;121 ( Pt 1):3-24.
20. Miller DH. Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies. *Seminars in neurology.* 1998;18(3):317-25.
21. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-72.
22. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, Antonelli G, Bastianello S, Pozzilli C. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(3):287-93.
23. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology.* 2002;59(7):998-1005.
24. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120:2059-69.
25. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1378-83.
26. Pichler A, Enzinger C, Fuchs S, Plecko-Startinig B, Gruber-Sedlmayr U, Linortner P, Langkammer C, Khalil M, Ebner F, Ropele S, Fazekas F. Differences and similarities in the evolution of morphologic brain abnormalities between paediatric and adult-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(2):167-72.
27. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, Zhao GJ, Wiles CM, McDonald WI, Miller DH. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology.* 1995;45(2):255-60.
28. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert RevNeurother.* 2006;6(3):323-31.

29. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard DT, Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman CH, Uitdehaag BM, Messina MJ, Comi G, Filippi M, Barkhof F, Vrenken H, Group MS. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(10):1082-91.
30. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1144-50.
31. Prinster A, Quarantelli M, Lanzillo R, Orefice G, Vacca G, Carotenuto B, Alfano B, Brunetti A, Morra VB, Salvatore M. A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing-- remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(1):45-54.
32. Lukas C, Minneboo A, de Groot V, Moraal B, Knol DL, Polman CH, Barkhof F, Vrenken H. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(12):1351-6.
33. Kerbrat A, Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Sled JG, Arnold DA, Banwell B, Collins DL. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in childhood-onset MS. *Neurology*. 2012;78(3):194-201.
34. Calabrese M, Seppi D, Romualdi C, Rinaldi F, Alessio S, Perini P, Gallo P. Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(8):1507-11.
35. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, Arnold DL, Desrocher M, Sled JG, Banwell BL. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2011;25(3):319-32.
36. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, Till C, Sled JG, Banwell B, Collins DL, Canadian Pediatric Demyelinating Disease N. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*. 2014;83(23):2140-6.
37. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-31.
38. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
40. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003;60(1):27-30.
41. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, Klinkenberg K, Kotterba S, Mohring M, Sindern E. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(6):385-9.
42. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52(1):47-53.

43. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol.* 2001;58(1):65-70.
44. De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, Arnold DL. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol.* 2002;59(10):1565-71.
45. 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.
46. Arnold DL, Li D, Hohol M, Chakraborty S, Chankowsky J, Alikhani K, Duquette P, Bhan V, Monanera W, Rabinovitch H, Morrish W, Vandorpe R, Guilbert F, Traboulsee A, Kremenchutzky M. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical.* 2015;1:1-9.
47. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E, International Pediatric Multiple Sclerosis Study G. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7.
48. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
49. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):109-22.
50. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(Pt 4):844-50.
51. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev SE, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurgPsychiatry.* 2005;76(10):1457-9.
52. Capkun G, Lahoz R, Verdun E, Song X, Chen W, Korn JR, Dahlke F, Freitas R, Fraeman K, Simeone J, Johnson BH, Nordstrom B. Expanding the use of administrative claims databases in conducting clinical real-world evidence studies in multiple sclerosis. *Current medical research and opinion.* 2015;31(5):1029-39.
53. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2006;77(8):918–26.
54. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Kafferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmund S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdorfer C, Hartung HP. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16(6):713-20.
55. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016. 2016.
56. Biogen. Fachinformation Tecfidera 120mg/240mg (Stand: 02/2018). 2018.
57. Teva. Fachinformation Copaxone 20 mg (Stand: 07/2018). 2018.
58. Mylan dura. Fachinformation Clift 20 mg (Stand: 03/2017). 2017.
59. Biogen. Fachinformation Avonex (Stand: 05/2017). 2017.
60. Merck. Fachinformation Rebif 44 µg (Stand: 12/2017). 2017.
61. Biogen. Fachinformation Plegridy (Stand: 11/2017). 2017.
62. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 06/2018). 2018.
63. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml (Stand: 06/2018). 2018.
64. Genzyme. Fachinformation Aubagio 14 mg Filmtabletten (Stand: 05/2018). 2018.

65. Aspen. Fachinformation Imurek (Stand: 08/2018). 2018.
66. Grifols. Fachinformation Gamunex (Stand: 01/2018). 2018.
67. Octapharma. Fachinformation Octagam (Stand 07/2018). 2018.
68. Genzyme. Fachinformation Lemtrada 12 mg (Stand: 07/2018). 2018.
69. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
70. Biogen. Fachinformation Tysabri (Stand: 08/2018). 2018.
71. MEDA Pharma. Fachinformation Ralenova (Stand: 07/2016). 2016.
72. Baxter. Fachinformation Endoxan (Stand: 01/2015). 2015.
73. Merck. Fachinformation Mavenclad (Stand: 07/2018). 2018.
74. Roche. Fachinformation Ocrevus (Stand: 03/2018). 2018.
75. Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, Loreface L, Fenu G, Iaffaldano P, Simone M, Fanelli F, Patti F, D'Amico E, Capobianco M, Bertolotto A, Gallo P, Margoni M, Miante S, Milani N, Amato MP, Righini I, Bellantonio P, Scandellari C, Costantino G, Scarpini E, Bergamaschi R, Mallucci G, Comi G, Ghezzi A, i MEDR, Gruppo di Studio SMSIdN. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler.* 2018;1352458518754364.
76. Genzyme. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS); NCT02201108. 2018.
77. Biogen. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BG00012 in Pediatric Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONNECT); NCT02283853. 2018.
78. Genzyme. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Alemtuzumab in Pediatric Patients With RRMS With Disease Activity on Prior DMT (LemKids); NCT03368664. 2018.
79. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, Ramanathan M, Belman A, Chabas D, Gorman MP, Rodriguez M, Rinker JR, 2nd, Weinstock-Guttman B, National Network of Pediatric MSCoE. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68(4):437-44.
80. Lulu S, Julian L, Shapiro E, Hudson K, Waubant E. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(6):689-95.
81. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology.* 2010;33(2):91-101.
82. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW, FTY720D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-40.
83. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-15.
84. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
85. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Haring DA, Francis G, Kappos L, Freedoms study group. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):420-8.
86. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Mueller-Lenke N, Agoropoulou C, Holdbrook F, de Vera A, Zhang-Auberson L, Francis G, Burtin P, Kappos L,

- F. T. Y. Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis Study Group. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2012;69(10):1259-69.
87. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Ritter S, von Rosenstiel P, Tomic D, Kappos L, Group TS. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2015.
88. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de Vera A, von Rosenstiel P, Bright JR, Francis G, Cohen JA. Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(8):784-93.
89. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostasy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gartner J, Group PMS. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1017-27.
90. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology.* 1999;53(8):1622-7.
91. Kern S, Reichmann H, Ziemssen T. Therapieadhärenz in der neurologischen Praxis. *Nervenarzt.* 2008;79(8):877-90.
92. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler.* 2012;18(7):932-46.
93. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, Hunter SF, Huffman C, Kim E, Pestreich L, McCague K, Barbato L. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2014;3(5):607-19.
94. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013, Mapping Multiple Sclerosis Around the World. 2013.
95. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 1994;54(1-2):1-17.
96. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Berlin 2017.: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). 2017 Contract No.: Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. .
97. 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]. *Nervenarzt.* 2014;85(8):990-8. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung.
98. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology.* 2017;49(3-4):91-8.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). 2016.
100. Insight Health. Datenbankanalyse zur Verordnungshäufigkeit krankheitsmodifizierender MS-Therapien bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren (Patient INSIGHTS Panel). 2017.

---

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

101. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2018 [Zuletzt aktualisiert Januar 2018; abgerufen am 23.01.2018]; Abrufbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).

102. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 04.10.2018]; Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/\\_lrbev01.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html).

### 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, so dass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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) <sup>a</sup>
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya <sup>®</sup> )	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Kontinuierlich	Kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Natalizumab 300 mg (Tysabri <sup>®</sup> )	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Kontinuierlich	Kontinuierlich	13 Tage als Infusion einmal alle vier Wochen

*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.*

*a: Die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wurde auf volle Werte ohne Nachkommastelle gerundet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in den nachfolgenden Tabellen erfolgte mit nicht gerundeten Werten.*

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der für das vorliegende Dossier bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen. So wird für Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg bzw. 0,25 mg empfohlen (1). Für Natalizumab (Tysabri<sup>®</sup>) wird eine intravenöse Infusion zu 300 mg einmal alle vier Wochen empfohlen (2).

Bei der Angabe der Behandlungsdauer und der Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird auf die Berücksichtigung eines Schaltjahres verzichtet, sodass von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen wird.

Die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wurde bei Natalizumab auf volle Werte ohne Nachkommastelle gerundet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in den nachfolgenden Tabellen erfolgte mit nicht gerundeten Werten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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*

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

*Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Kontinuierlich	365
Natalizumab (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Kontinuierlich	13
<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>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 zugrundeliegende 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 3-10: 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)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	365	0,5 mg	365 DDD zu 0,5 mg (182,5 mg)
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	365	0,25 mg	182,5 DDD zu 0,5 mg (91,25 mg)
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	13	300 mg	365 DDD zu 10 mg (3,65 g) <sup>a</sup>
a: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt auf Basis der Applikationshäufigkeit (einmal alle vier Wochen, also 13,04 Anwendungen pro Jahr) mit ungerundeten Werten. Daraus ergibt sich ein tatsächlicher Jahresverbrauch von 3,91 g.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Die Angaben zum jeweiligen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018, herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), entnommen (3).

Die definierte Tagesdosis für Fingolimod wird im ATC-Index mit DDD-Angaben zu 0,5 mg oral angegeben. Aufgrund der kontinuierlichen einmal täglichen Einnahme einer Kapsel von

Fingolimod zu 0,5 mg beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (182,5 mg). Für die Dosierung zu 0,25 mg ergibt sich bei einmal täglicher Einnahme ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182,5 DDD (91,25 mg).

Laut Fachinformation von Tysabri® beträgt die empfohlene Dosis für die Behandlung der RRMS 300 mg, einmal alle vier Wochen verabreicht als intravenöse Infusion. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient entspricht damit rund 365 DDD (3,65 mg). Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt auf Basis der Applikationshäufigkeit (einmal alle vier Wochen, also 13,04 Anwendungen pro Jahr) mit ungerundeten Werten. Daraus ergibt sich ein tatsächlicher Jahresverbrauch von 3,91 g.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 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 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) 28 Hartkapseln PZN 14240328	931,41	878,68 [1,77 <sup>a</sup> ; 50,96 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) 28 Hartkapseln PZN 6839695	1.841,98	1.738,29 [1,77 <sup>a</sup> ; 101,92 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) 98 Hartkapseln PZN 7713335	6.303,61	5.945,11 [1,77 <sup>a</sup> ; 356,73 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Natalizumab 300 mg (Tysabri®) 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stück) PZN 4971976	2.428,06	2.290,90 [1,77 <sup>a</sup> ; 135,39 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung.</p> <p>b: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von <b>7 %</b> auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer bzw. Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 2 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von <b>6 %</b> auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preisermäßigung).</p> <p>d: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von <b>10 %</b> auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, sog. Generikaabschlag.</p>		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 1. Dezember 2018) (4).

Für Fingolimod (Gilenya®) in der Packung mit 28 Hartkapseln zu 0,25 mg, 28 Hartkapseln zu 0,5 mg bzw. 98 Hartkapseln zu 0,5 mg errechnen sich die Kosten folgendermaßen: Für die verfügbaren Packungsgrößen und Dosisstärken ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wie angegeben. Berücksichtigt wurden der Pflichtrabatt der Apotheke in Höhe von 1,77 Euro pro Packung sowie der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Natalizumab 300 mg (Tysabri®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich wie angegeben. Berücksichtigt wurden der Pflichtrabatt der Apotheke in Höhe von 1,77 Euro pro Packung sowie der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

### 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 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 3-12 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 3-12: 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
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT:	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von sechs Stunden mit	Zu Therapiebeginn (vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis).	1

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
	Eskalationstherapie; Subpopulation E).	stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie.		
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Großes Blutbild.	Vor Therapiebeginn (Blutbild nicht älter als sechs Monate), nach drei Monaten und danach mindestens jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion.	2
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung.	Drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn.	1
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte).	Vor Therapiebeginn (Werte aus den letzten sechs Monaten). Lebertransaminasen zusätzlich in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 und regelmäßig danach.	5
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Dermatologische Untersuchung (Überwachung von Hautläsionen)	Vor Therapiebeginn und danach jährlich.	1
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen eine anamnestisch bekannte Uveitis	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung.	Zusätzlich vor Behandlungsbeginn und Wiederholung im Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder eines Diabetes mellitus.	2

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

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
	oder ein Diabetes mellitus vorliegt.			
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt.	Kardiologische Kontrolluntersuchung.	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung.	1
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen keine anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung vorliegt bzw. die keine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus vorweisen.	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus.	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus.	1
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen ein negativer Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus vorliegt.	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus.	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus.	1
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)	Pädiatrische Patientinnen mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E),	Schwangerschaftsnachweis.	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter.	1

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

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
	die im gebärfähigen Alter sind.			
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Test auf anti-JCV-Antikörper.	Vor Behandlungsbeginn bei allen Patienten und alle sechs Monate während der Behandlung bei Patienten mit negativem JCV-Status.	2
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Großes Blutbild.	Vor Behandlungsbeginn bei Patienten mit Vorbehandlung mit immun-supprimierenden oder immun-modulatorischen Therapien	1
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Infusion i.v..	Jede Behandlung	13
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte).	Regelmäßig während der Behandlung.	4
Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist abhängig von der Art der Vortherapie. Nach patientenindividueller Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation, insbesondere der Schwere der Schübe erfolgt eine Umstellung der Basistherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie oder ggf. eine Fortführung bzw. Anpassung der vorangegangenen Therapie.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen zu Gilenya® (1) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tysabri® (2). Aufgrund der empfohlenen

einmal täglichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der Behandlung alle vier Wochen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dabei von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen (siehe auch Abschnitt 3.3.1). Da einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Therapiebeginn oder davor durchgeführt werden sollten, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-12 ausschließlich auf das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Behandlungsjahren entfallen die zu Therapiebeginn durchzuführenden Leistungen, sodass die Therapiekosten entsprechend niedriger ausfallen.

### **Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®)**

Entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels müssen alle Patienten vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von sechs Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche EKG-Überwachung in Echtzeit während dieser ersten sechs Stunden empfohlen.

Falls nach Einnahme von Fingolimod Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten, und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung wie bei der Erstdosis sollte auch nach der zweiten Dosis von Fingolimod wiederholt werden.

Wenn die Herzfrequenz sechs Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens zwei weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn sechs Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz unter 45 Schlägen pro Minute liegt oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks II. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block III. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles großes Blutbild (d. h. nicht älter als sechs Monate) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbildes regelmäßig während der Behandlung, bei Monat 3 und danach mindestens jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Es wird daher von zwei Untersuchungen des großen Blutbildes im ersten Behandlungsjahr ausgegangen.

Des Weiteren wird empfohlen, bei allen Patienten drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung zur frühzeitigen Diagnose eines Makulaödems durchzuführen. Zu Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten in Abwesenheit klinischer Symptome in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig

danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das Fünffache des ULN (Upper limit of normal; Obergrenze des Normwerts) übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem Fünffachen des ULN, sollte die Fingolimod-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden. Es wird hierbei von fünf Untersuchungen der Transaminasen- und Bilirubin-Werte pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird bei Behandlungsbeginn, nach mindestens einem Jahr und danach mindestens jährlich empfohlen.

Es wird zusätzlich empfohlen, bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen. Da bereits eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung für alle Patienten nach drei bis vier Monaten nach Therapiebeginn vorgesehen ist, wird für Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus von zwei zusätzlichen Untersuchungen pro Patient im ersten Behandlungsjahr ausgegangen.

Bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung sollte zusätzlich vor Therapiebeginn eine kardiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod sollten Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden; der Behandlungsbeginn mit Fingolimod sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Entsprechend des auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Ratgebers für Ärzte zu den Varizellen, können in Deutschland bei rund 95 % der Erwachsenen Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus nachgewiesen werden, sodass von der Notwendigkeit einer Impfung von 5 % der Zielpopulation ausgegangen werden kann (5). Zur Vorbeugung einer primären Windpockenerkrankung wird die Verwendung von Varilrix<sup>®</sup> oder Varivax<sup>®</sup> als zweimalige subkutane Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen empfohlen (6).

Vor dem Therapiebeginn muss bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter muss daher ein Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden, und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen.

### **Natalizumab 300 mg (Tysabri<sup>®</sup>)**

Vor Beginn der Behandlung wird ein Test auf anti-JCV-Antikörper im Serum empfohlen. Es wird weiterhin angeraten, anti-JCV-Antikörper-negative Patienten alle 6 Monate erneut zu testen. Bei

Patienten mit einer immunsupprimierenden oder immunmodulierenden Vorbehandlung wird ein großes Blutbild vor Behandlungsbeginn empfohlen. Während der Behandlung mit Natalizumab sollte außerdem eine angemessene Überwachung auf Leberfunktionsstörungen erfolgen. Mangels konkreter Angaben zur Untersuchungsfrequenz wird hierbei von vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen. Außerdem fallen Kosten für die Infusion von Natalizumab an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von sechs Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie. Keine Gebührenordnungsposition (GOP) vorhanden.	0,00
Großes Blutbild. Mechanisierter vollständiger Blutstatus. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren. (GOP 32122); je Untersuchung.	1,10
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung. Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. (GOP 06211: 127 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig.	13,53
Kardiologische Kontrolluntersuchung. Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. (GOP 13541: 207 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig.	22,05
Leberfunktionstest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT (GOP 32070)</li> <li>• GOT (GOP 32069)</li> <li>• Bilirubin gesamt (GOP 32058)</li> </ul> je Untersuchung.	Σ 0,75 0,25 0,25 0,25
Medizinische Beurteilung der Haut.	14,92

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. (GOP 10211: 140 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig.	
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629).	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus, z. B. Varivax® Fertigspritze 0,5 ml. (Kosten bei zweimaliger subkutaner Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei einem Apothekenverkaufspreis in Höhe von 452,84 Euro pro Packung zu 10 Stück, Rabatt der Apotheke in Höhe von 1,77 Euro pro Packung, Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers in Höhe von 24,46 Euro pro Packung (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V); Zugriff Lauer-Taxe zum 1. Dezember 2018.	85,32
Schwangerschaftsnachweis (GOP 32132); je Untersuchung.	1,30
Infusion i.v. (gem. Hilfstaxe)	71,00

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung zum 1. Oktober 2018 (7). Angaben zu den Kosten für Impfstoffe wurden der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018) (4) entnommen. Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (7) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,6543 Cent je Punkt für das Jahr 2018 (8). Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten wurden die Punktwerte der jeweiligen Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert multipliziert. Bei den augenärztlichen und kardiologischen Grundpauschalen wird nur Bezug genommen zur Altersgruppe der sechs bis 59-jährigen Patienten, da diese Gruppe die Zielpopulation umfasst. Die Kosten für die Infusion von Natalizumab ergeben sich näherungsweise aus der Hilfstaxe (siehe Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab). Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen demnach Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 Euro pro applikationsfertiger Einheit an (9).

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 3-14: 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
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie.	0,00	0,00
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Großes Blutbild.	2,20	321,20
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung.	13,53	1.975,38
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte).	3,75	547,50

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Dermatologische Untersuchung (Überwachung von Hautläsionen).	14,92	2.178,32
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen eine anamnestisch bekannte Uveitis oder ein Diabetes mellitus vorliegt.	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung.	27,06	n. e. <sup>a</sup>
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen eine signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt.	Kardiologische Kontrolluntersuchung.	22,05	n. e. <sup>a</sup>
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen keine anamnestisch bekannte Windpocken-erkrankung vorliegt bzw. die keine Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus vorweisen.	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus.	11,30	n. e. <sup>a</sup>
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), bei denen ein negativer	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus.	85,32	n. e. <sup>a</sup>

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

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
	Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus vorliegt.			
Fingolimod (Gilenya®)	Pädiatrische Patientinnen mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E), die im gebärfähigen Alter sind.	Schwangerschaftsnachweis.	1,30	n. e. <sup>a</sup>
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Test auf anti-JCV-Antikörper.	n. z. <sup>b</sup>	n. z.
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Großes Blutbild.	1,10	160,60
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Infusion i.v..	925,54	135.128,84
Natalizumab 300 mg (Tysabri®)	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte).	3,00	438,00
<p>a: Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt ist nicht ermittelbar (n. e.), da die betreffenden Zusatzleistungen nicht für alle Patienten gem. Fachinformation durchgeführt werden müssen und die Anteile der jeweiligen Patientenpopulationen nicht bekannt sind, z. B. Anteil mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus. Diese Zusatzkosten werden daher auch nicht in die Jahrestherapiekosten eingerechnet.</p> <p>b: Die Kosten für den Test auf anti-JCV-Antikörper werden vom Hersteller übernommen.</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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>
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya <sup>®</sup> ) <sup>b</sup>	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten <sup>c</sup> : 3.232.805,00  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 5.022,40  Summe: 3.237.827,40
Natalizumab 300 mg (Tysabri <sup>®</sup> )	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E).	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 29.863,52  Zusatzkosten <sup>e</sup> : 929,64  Summe: 30.793,16	Arzneimittelkosten <sup>d</sup> : 4.360.073,92  Zusatzkosten <sup>e</sup> : 135.727,44  Summe: 4.495.801,36

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Fingolimod 0,25 mg wird nur bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg angewendet. Da von einem geringen Anteil an der gesamten Zielpopulation ausgegangen wird, bleibt die niedrigere Dosierung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten unberücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten zu Fingolimod sind daher geringfügig überschätzt.

c: Arzneimittelkosten für Gilenya<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.945,11).

d: Arzneimittelkosten für Tysabri<sup>®</sup>, berechnet basierend auf einer Packung mit einem Stück Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 2.290,90).

e: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.

Die Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation. Es bestehen keine Abweichungen hinsichtlich der Häufigkeit der Anwendung und der notwendigen Zusatzleistungen.

### 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.*

Zur Behandlung der RRMS bei Kindern und Jugendlichen sind IFN-beta und Glatirameracetat zugelassen. Unter Berücksichtigung der Marktanteile dieser Arzneimittel sowie interner Annahmen für die Entwicklung in den nächsten Jahren liegt der Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets bei rund 75 % (10). Bezogen auf die Subpopulation E der pädiatrischen RRMS-Patienten entspricht das 110 GKV-Patienten, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des im vorliegenden Dossier relevanten Anwendungsgebiets behandelt werden.

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Fingolimod (Gilenya®) folgende Patientengruppen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden (1):

- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten mit bestehendem Immundefizienzsyndrom.
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).
- Patienten mit schweren aktiven Infektionen.
- Patienten mit aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- Patienten mit bestehender aktiver maligner Erkrankung (ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut).

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft sowie Stillzeit.
- Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen sollte Fingolimod nicht verabreicht werden an Patienten mit einem AV-Block II. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder an Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung ( $QTc > 470$  ms bei Frauen oder  $> 450$  ms bei Männern).
- Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina Pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Fingolimod diesen Patienten nicht verabreicht werden. Hier sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.
- Die Erfahrungen bei der Anwendung von Fingolimod sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie mit Fingolimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden.

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht exakt vorgenommen werden kann.

In der Zulassungsstudie **PARADIGMS** wurden folgende Raten an Therapieabbrüchen beobachtet (11):

- Die Therapieabbruchrate lag im Fingolimod-Arm bei 7,5 % (99 von 107 Patienten nahmen die Studienmedikation bis zur Beendigung der Studie).
- Die Therapieabbruchrate lag im Behandlungsarm IFN-beta 1a i. m. bei 24,1 % (81 von 107 Patienten nahmen die Studienmedikation bis zur Beendigung der Studie).

Aufgrund der kontinuierlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt die Therapie vor allem im ambulanten Versorgungsbereich.

*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.*

Die Änderungen in Bezug auf die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 75 % können Tabelle 3-16 entnommen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 75 %

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®) <sup>a</sup>	Pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung (zVT: Eskalationstherapie; Subpopulation E)	Arzneimittelkosten <sup>b</sup> : 22.142,50  Zusatzkosten <sup>c</sup> : 34,40  Summe: 22.176,90	Arzneimittelkosten: 2.435.675,00  Zusatzkosten: 3.784,00  Summe: 2.439.459,00
<p>a: Fingolimod 0,25 mg wird nur bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg angewendet. Da von einem geringen Anteil an der gesamten Zielpopulation ausgegangen wird, bleibt die niedrigere Dosierung bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten unberücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten zu Fingolimod sind daher geringfügig überschätzt.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya®, berechnet basierend auf einer Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.945,11).</p> <p>c: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>			

### 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.*

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde auf Angaben der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurückgegriffen (3).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (Stand 1. Dezember 2018) (4).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung vom 1. Oktober 2018 entnommen (7).

Angaben zum Anteil der Erwachsenen in Deutschland mit Antikörpern gegen das Varicella-Zoster-Virus wurden dem auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Ratgebers für Ärzte entnommen (5).

### **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. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
2. Biogen. Fachinformation Tysabri (Stand: 08/2018). 2018.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI), GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-

chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI); 2018.

4. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise - Stand 01.12.2018. 2018.

5. RKI. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose). RKI-Ratgeber für Ärzte. 2013 [Zuletzt aktualisiert Stand 26. Juni 2013; abgerufen am 06. März 2014]; Abrufbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Varizellen.html#doc2374554bodyText20](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html#doc2374554bodyText20).

6. Winkelmann A, Lobermann M, Reisinger EC, Zettl UK. Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod, Infektiologische Aspekte und Hinweise zum Impfverhalten. Nervenarzt. 2012;83(2):236-42.

7. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2018. 2018. Abrufbar unter: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2018.pdf).

8. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. BESCHLUSS des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V in seiner 52. Sitzung am 19. September 2017 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2018. 2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. 2018.

10. Insight Health. Datenbankanalyse zur Verordnungshäufigkeit krankheitsmodifizierender MS-Therapien bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren (Patient INSIGHTS Panel). 2017.

11. Novartis. CFTY720D2311 (PARADIGMS): A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active-controlled Core Phase study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon  $\beta$ -1a im once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis with five-year fingolimod extension phase [Studienbericht]. 2017.

### 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 im Weiteren beschriebenen Maßnahmen sind gemäß der Fachinformation (1) wiedergegeben und leiten sich aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Fingolimod ab. Die entsprechenden Daten können den jeweiligen Studienberichten entnommen werden (Modul 5).

Es sind besondere Vorsichtsmaßnahmen vor und während der Therapie mit Fingolimod zu beachten. Dies beinhaltet diagnostische Maßnahmen und Verlaufskontrollen, vor allem im Hinblick auf die im Folgenden beschriebenen Situationen und Risiken. Die Maßnahmen und Kontrollen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden. Zum Therapiebeginn ist eine kurzfristige Überwachung mittels EKG erforderlich, in besonderen Fällen eine Überwachung über Nacht in einer Klinik (siehe Abschnitt Bradyarrhythmie im Folgenden). Darüber hinaus sind weder für Therapiebeginn noch für die Dauer der Behandlung besondere Anforderungen an die Infrastruktur gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich keine Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen. Laut Fachinformation sind der Beginn und die Überwachung der Therapie durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose besitzt.

#### Gegenanzeigen

- Bestehendes Immundefizienzsyndrom.
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten, auch derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- Bestehende aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten sechs Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine

dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association- (NYHA-) Klassen III/IV hatten.

- Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine anti-arrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern.
- Patienten mit einem AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen.
- Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall  $\geq 500$  ms.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

## Vorsichtsmaßnahmen

### Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein.

Nach der ersten Einnahme von Fingolimod setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht die niedrigsten Werte innerhalb der ersten sechs Stunden. Dieser Effekt nach der Einnahme tritt weiterhin in den folgenden Tagen auf, wenn auch normalerweise in geringerer Ausprägung. Er klingt meistens innerhalb der darauffolgenden Wochen ab. Bei kontinuierlicher Einnahme kehrt die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Dennoch kann bei einzelnen Patienten die Herzfrequenz am Ende des ersten Monats nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt sein. Die Überleitungsstörungen waren üblicherweise vorübergehend und asymptomatisch. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von sechs Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche EKG-Überwachung in Echtzeit während dieser ersten sechs Stunden empfohlen.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der ersten Einnahme werden auch empfohlen, wenn Patienten von der 0,25-mg-Tagesdosis auf die 0,5-mg-Tagesdosis umgestellt werden.

Falls nach Einnahme von Fingolimod Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten, und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte er eine pharmakologische Behandlung

während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung sollte wie bei der Erstdosis auch nach der zweiten Dosis von Fingolimod wiederholt werden.

Wenn die Herzfrequenz sechs Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens zwei weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn sechs Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz bei Erwachsenen unter 45 Schlägen pro Minute, bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwölf Jahren unter 55 Schlägen pro Minute oder bei Kindern im Alter von zehn bis unter zwölf Jahren unter 60 Schlägen pro Minute liegt oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks zweiten Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block dritten Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

Es wurden sehr seltene Fälle von T-Wellen-Inversion bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Fingolimod behandelt wurden. Im Falle einer T-Wellen-Inversion sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass keine damit in Zusammenhang stehenden Anzeichen oder Symptome einer myokardialen Ischämie vorliegen. Bei Verdacht auf myokardiale Ischämie wird empfohlen, einen Kardiologen zu konsultieren.

Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Fingolimod nicht Patienten mit sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie, wiederkehrenden Synkopen oder Herzstillstand, Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc  $>470$  ms [erwachsene Frauen], QTc  $>460$  ms [Mädchen] oder  $>450$  ms [Männer und Jungen]) oder Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen.

Fingolimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht.

Die Erfahrungen bei der Anwendung von Fingolimod sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit folgenden Arzneistoffen behandelt werden: Beta-Blocker, Kalziumkanal-Blocker, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder andere Wirkstoffe, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Ivabradin, Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin). Da die Therapieinitiierung mit Fingolimod auch mit

einer Verlangsamung der Herzfrequenz assoziiert ist, kann die gleichzeitige Gabe dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt. Wenn die Medikation zur Abnahme der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann, sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung empfohlen, mindestens über Nacht.

Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung können abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit Beginn der Behandlung bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod erneut auftreten. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

### QT-Intervall

In einer ausführlichen QT-Intervall-Studie führten Dosierungen von 1,25 bzw. 2,5 mg Fingolimod im Steady-State, wenn noch ein negativ-chronotroper Effekt durch Fingolimod vorhanden war, zu einer Verlängerung des QTcI (korrigiertes QT-Intervall, das die physiologische Verkürzung des QT-Intervalls bei steigender Herzfrequenz berücksichtigt), mit einem oberen Wert des 90 %-Konfidenzintervalls von  $\leq 13,0$  ms. Es existiert keine Dosis- oder Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Fingolimod und der QTcI-Verlängerung. In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTcI-Ausreißern, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt. In Studien zur Multiplen Sklerose trat keine klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls auf, allerdings waren Risikopatienten für QT-Verlängerung in die klinischen Studien nicht eingeschlossen.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborene QT-Verlängerung, vermieden werden.

### Immunsuppressive Wirkung

Fingolimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, die tödlich sein können. Es erhöht das Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und anderer Malignitäten, insbesondere der Haut. Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere solche mit Begleitscheinungen oder bekannten Risikofaktoren wie einer vorhergehenden immunsuppressiven Therapie. Wenn dieses Risiko vermutet wird, sollte die Beendigung der Therapie durch den Arzt im Einzelfall in Erwägung gezogen werden.

### Infektionen

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 bis 30 % vom Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles großes Blutbild (d. h. nicht älter als sechs Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstellt) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbilds regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von  $< 0,2 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von  $< 0,2 \times 10^9/l$  zu einer Unterbrechung der Fingolimod-Behandlung führte.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Fingolimod verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod müssen Patienten auf ihre Immunität gegen Varizellen (Windpocken) überprüft werden. Es wird empfohlen, dass Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff vor dem Beginn einer Therapie mit Gilenya einen Antikörpertest auf das Varizella-Zoster-Virus (VZV) durchführen lassen. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden; der Behandlungsbeginn sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

Die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem kann das Risiko von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Bei der Bewertung eines Patienten mit einer vermuteten Infektion, die schwerwiegend sein könnte, sollte die Überweisung an einen in der Behandlung von Infektionen erfahrenen Arzt in Betracht gezogen werden. Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, sollten angewiesen werden, ihrem Arzt während der Behandlung Symptome einer Infektion sofort zu melden.

Falls bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte ein Absetzen von Fingolimod in Betracht gezogen werden und vor Wiederaufnahme der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Fälle von Kryptokokkenmeningitis (eine Pilzinfektion), manche mit tödlichem Ausgang, wurden in der Postmarketing-Phase nach etwa zwei bis drei Jahren Behandlung berichtet, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist. Bei Patienten, die Symptome und Anzeichen aufweisen, die auf eine Kryptokokkenmeningitis hindeuten (z. B. Kopfschmerzen, die mit psychischen Veränderungen wie Verwirrtheit, Halluzinationen und/oder Veränderungen der Persönlichkeit einhergehen), sollten umgehend diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Wenn eine Kryptokokkenmeningitis diagnostiziert wird, sollte Fingolimod abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Eine multidisziplinäre Konsultation (z. B. mit Spezialisten für Infektionskrankheiten) sollte bei begründeter Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod einberufen werden.

Nach Markteinführung wurde unter Fingolimod-Therapie Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet. PML ist eine opportunistische Infektion, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und tödlich verlaufen oder zu schweren Behinderungen führen kann. Fälle von PML ohne vorherige Natalizumab-Exposition sind nach etwa zwei bis drei Jahren Monotherapie aufgetreten, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist. Weitere PML-Fälle sind bei Patienten aufgetreten, die mit Natalizumab vorbehandelt wurden, das einen bekannten Zusammenhang mit PML aufweist. PML kann nur bei einer vorliegenden JCV-Infektion auftreten. Wird ein JCV-Test durchgeführt, sollte berücksichtigt werden, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit der anti-JCV-Antikörper-Tests bei Fingolimod-behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörper-Test die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt. Vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung sollte eine MRT-Aufnahme (in der Regel innerhalb von drei Monaten vor Behandlungsbeginn) als Referenz vorliegen. Bei Routine-MRT-Untersuchungen (gemäß den nationalen und lokalen Empfehlungen) sollten Ärzte auf Läsionen achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Die MRT-Bildgebung sollte als Teil einer engen Überwachung von Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko erwogen werden. Wird eine PML-Infektion vermutet, sollte zu diagnostischen Zwecken sofort eine MRT-Untersuchung durchgeführt und die Behandlung mit Fingolimod ausgesetzt werden, bis eine PML-Infektion ausgeschlossen werden konnte.

Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingter Krebserkrankungen, wurden unter der Behandlung mit Fingolimod nach der Markteinführung berichtet. Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod sollte vor Therapiebeginn mit Fingolimod eine Impfung gegen HPV unter Berücksichtigung der Impfempfehlungen in Betracht gezogen werden. Ein Krebscreening, einschließlich Pap-Test, wird gemäß Versorgungsstandard empfohlen.

Das Auswaschen von Fingolimod kann nach Beendigung der Therapie bis zu zwei Monate dauern, und die Überwachung auf Infektionen sollte demzufolge über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, bis zu zwei Monate nach Absetzen Anzeichen einer Infektion zu melden.

### Makulaödem

Bei 0,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten drei bis vier Behandlungsmonaten auftraten. Aus diesem Grund wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichteten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko von Makulaödem. Zur Anwendung von Fingolimod bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Es wird empfohlen, bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Die Weiterbehandlung bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, dass Fingolimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

### Leberfunktion

Erhöhte Leberenzyme, insbesondere Alanin-Aminotransaminase (ALT), aber auch Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Aspartat-Transaminase (AST), wurden bei Fingolimod-Patienten mit Multipler Sklerose berichtet. Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der erwachsenen Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das Dreifache der Obergrenze des Normalwerts (Upper limit of normal; ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das Fünffache des ULN trat bei 1,8 % der Fingolimod- und 0,9 % der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das Fünffache des ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen-Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. In klinischen Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminase-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten zwölf Monate auftraten. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund zwei Monaten nach Absetzen.

Fingolimod wurde bei Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod ist mit dem Beginn der Behandlung bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis abzuwarten, bis diese abgeklungen ist.

Vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. In Abwesenheit klinischer Symptome sollten die Lebertransaminasen-Spiegel in den Monaten 1; 3; 6; 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte das Fünffache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung durchgeführt werden, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP). Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem Fünffachen des ULN sollte die Fingolimod-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte getestet werden. Fingolimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt (z. B. Lebertransaminasen  $> 5 \times \text{ULN}$  und/oder Serumbilirubin erhöht). Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Fingolimod unterliegen, sollte es bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

#### Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da Fingolimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

#### Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit nicht-medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Zulassung ausgeschlossen. Fingolimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 3 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals circa einen Monat nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der zweijährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg und bei 3,3 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Aus diesem Grund sollte der Blutdruck während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

### Auswirkungen auf die Atemwege

Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Fingolimod auf und blieben im weiteren Verlauf stabil. Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

### Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei einer Dosis von 0,5 mg berichtet. Die berichteten Symptome umfassten plötzliches Auftreten von starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, verändertem mentalen Status, Sehstörungen und Anfällen. Die Symptome von PRES sind üblicherweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer zerebralen Hämorrhagie entwickeln. Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte Fingolimod abgesetzt werden.

### Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod bei Patienten zu untersuchen, die von Teriflunomid, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab auf Fingolimod umgestellt wurden. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf Fingolimod müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Ein großes Blutbild wird vor der Initiierung mit Fingolimod empfohlen, um sicher zu gehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z. B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Mit Fingolimod kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden, damit das große Blutbild wiederhergestellt wird, bevor die Behandlung mit Fingolimod begonnen wird.

Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab dauert die Elimination normalerweise bis zu zwei bis drei Monate nach Absetzen.

Teriflunomid wird ebenfalls langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Clearance von Teriflunomid aus dem Plasma einige Monate bis zwei Jahre dauern. Ein Verfahren zur beschleunigten Eliminierung wie es in der Fachinformation von Teriflunomid definiert ist, wird empfohlen. Alternativ sollte die Auswaschphase nicht kürzer als 3,5 Monate sein. Deshalb ist bei der Umstellung von Natalizumab

oder Teriflunomid auf Fingolimod aufgrund der potenziellen gleichzeitigen Immuneffekte besondere Vorsicht geboten.

Alemtuzumab hat schwere und anhaltende immunsuppressive Effekte. Da die tatsächliche Dauer dieser Effekte unbekannt ist, wird der Beginn einer Behandlung mit Fingolimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen dieser Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den jeweiligen Patienten.

Eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden sollte nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.

#### Anwendung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

Die Kombination von Fingolimod mit potenten CYP450-Induktoren sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit echtem Johanniskraut wird nicht empfohlen.

#### Kutane Neoplasien

Bei Patienten, die Gilenya einnehmen, wurden Basalzellkarzinome (BCC) und andere kutane Neoplasien berichtet, einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom. Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird bei Behandlungsbeginn und danach alle sechs bis zwölf Monate empfohlen, unter Berücksichtigung einer klinischen Bewertung. Der Patient sollte an einen Dermatologen überwiesen werden, wenn verdächtige Läsionen entdeckt werden.

Da es ein potenzielles Risiko für maligne Hautveränderungen gibt, sollten Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

#### Rückkehr der Krankheitsaktivität (Rebound)

In der Postmarketing-Phase wurde nach Beendigung der Fingolimod-Therapie bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden (siehe „Beendigung der Behandlung“).

#### Beendigung der Behandlung

Wenn entschieden wurde, die Behandlung mit Fingolimod zu beenden, ist (basierend auf der Halbwertszeit) ein sechswöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Nach Abbruch der Behandlung kehrt die Lymphozytenzahl innerhalb von ein bis zwei Monaten wieder in den Normbereich zurück. Die Einleitung anderer Arzneimitteltherapien in diesem Zeitraum führt zu einer gleichzeitigen Exposition mit Fingolimod.

Die Gabe von Immunsuppressiva kurz nach Absetzen von Fingolimod kann einen additiven Effekt auf das Immunsystem haben. Vorsicht ist dementsprechend angebracht.

Auch aufgrund eines möglichen Rebound-Risikos (siehe oben „Rückkehr der Krankheitsaktivität [Rebound]“) ist bei der Beendigung der Fingolimod-Therapie Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Gilenya® erforderlich ist, sollten Patienten während dieser Zeit auf maßgebliche Anzeichen eines möglichen Rebounds überwacht werden.

### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen ist mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Bei Verordnung von Fingolimod an Kinder und Jugendliche sollte insbesondere Folgendes beachtet werden:

- Bei der Gabe der ersten Dosis sind Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen (siehe oben „Bradyarrhythmie“). Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der ersten Einnahme werden auch empfohlen, wenn Patienten von der 0,25-mg-Tagesdosis auf die 0,5-mg-Tagesdosis umgestellt werden.
- In der kontrollierten pädiatrischen Studie D2311 wurden Krampfanfälle, Angstzustände, depressive Verstimmungen und Depressionen bei den mit Fingolimod behandelten Patienten häufiger berichtet als bei den mit Interferon-beta 1a behandelten Patienten. Daher ist in dieser Untergruppe von Patienten besondere Vorsicht geboten.
- Bei Kindern und Jugendlichen unter Fingolimod wurden leichte isolierte Anstiege der Bilirubinwerte festgestellt.
- Es wird empfohlen, dass Kinder und Jugendliche vor Therapiebeginn mit Fingolimod alle Impfungen gemäß den geltenden Impfpfehlungen erhalten sollten.
- Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung bei Kindern im Alter von zehn bis zwölf Jahren, bei Kindern mit weniger als 40 kg oder bei Kindern im Tanner-Stadium <2 vor. Aufgrund der sehr begrenzten Erkenntnisse aus der klinischen Studie ist bei diesen Untergruppen von Kindern und Jugendlichen besondere Vorsicht geboten.
- Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

#### Antineoplastische, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Patienten von lang wirksamen Substanzen umgestellt werden, die das Immunsystem beeinflussen (wie z. B. Natalizumab oder Mitoxantron). In klinischen Studien zur MS war die gleichzeitige Anwendung einer kurzfristigen Kortikosteroidtherapie zur Schubbehandlung nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

### Impfungen

Während und bis zu zwei Monate nach einer Behandlung mit Fingolimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher vermieden werden.

### Bradykardie-induzierende Substanzen

Fingolimod ist in Kombination mit Atenolol und Diltiazem untersucht worden. Wenn Fingolimod in einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden zusammen mit Atenolol angewendet wurde, kam es bei Beginn der Fingolimod-Behandlung zu einer zusätzlichen Reduktion der Herzfrequenz um 15 %. Bei der Kombination mit Diltiazem wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Fingolimod nicht bei Patienten initiiert werden, die mit folgenden Arzneistoffen behandelt werden: Beta-Blocker oder andere Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können (wie Antiarrhythmika der Klassen Ia und III), Kalziumkanal-Blocker (wie z. B. Verapamil oder Diltiazem), Ivabradin, Digoxin, Cholinesterasehemmer oder Pilocarpin. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen, wenn die Medikation zur Verlangsamung der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen von anderen Wirkstoffen auf Fingolimod

Fingolimod wird vorwiegend durch CYP4F2 metabolisiert. Andere Enzyme wie CYP3A4 tragen möglicherweise ebenfalls zu seiner Metabolisierung bei, insbesondere im Falle einer starken Induktion von CYP3A4. Es ist nicht zu erwarten, dass potente Inhibitoren von Transporterproteinen die Disposition von Fingolimod beeinflussen. Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ketoconazol resultierte in einer 1,7-fachen Erhöhung der Exposition (AUC) von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat durch die Inhibition von CYP4F2. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Wirkstoffen, die CYP3A4 hemmen können (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin).

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin 600 mg zweimal täglich bei Steady-State und eine Einzeldosis von Fingolimod 2 mg reduzierte die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten um ca. 40 %. Andere starke CYP3A4-Enzyminduktoren, z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und echtes Johanniskraut, können die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten mindestens in diesem Ausmaß reduzieren. Aufgrund der potenziellen

Beeinträchtigung der Wirksamkeit sollte ihre gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von echtem Johanniskraut wird jedoch nicht empfohlen.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Fingolimod auf andere Wirkstoffe

Es ist unwahrscheinlich, dass Fingolimod mit Wirkstoffen interagiert, die hauptsächlich durch die CYP450-Enzyme oder durch Substrate der wichtigsten Transportproteine eliminiert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ciclosporin führte zu keiner Veränderung der Ciclosporin- oder Fingolimod-Exposition. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Fingolimod die Pharmakokinetik von Arzneimitteln verändert, die CYP3A4-Substrate sind.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) hatte keinen Einfluss auf die Exposition der oralen Kontrazeptiva. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt, die andere Gestagene enthalten. Eine Beeinflussung der Exposition durch Fingolimod ist jedoch nicht zu erwarten.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert, kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

#### Schwangerschaft

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden, und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Fingolimod eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt. Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor (2).

Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.

#### Stillzeit

Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die zwei- bis dreimal so hoch sind wie im mütterlichen Plasma. Aufgrund des

potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.

### Fertilität

Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Fingolimod mit einem erhöhten Risiko einer reduzierten Fertilität verbunden sein könnte.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Fingolimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Einleitung der Behandlung mit Fingolimod können jedoch bisweilen Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Bei Einleitung einer Fingolimod-Therapie wird daher empfohlen, die Patienten für einen Zeitraum von sechs Stunden zu beobachten.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Fingolimod (Gilenya®) ist ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten Verschreibung unterliegt (siehe EPAR Annex IIb und Annex I: Zusammenfassung der Produktcharakteristika, Abschnitt 4.2) (3).

Der Beginn und die Überwachung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung von MS besitzt.

#### Posologie

Bei Erwachsenen ist die empfohlene Dosierung von Fingolimod die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg.

Bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von zehn Jahren) hängt die empfohlene Dosierung vom Körpergewicht ab:

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,25-mg-Kapsel.
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,5-mg-Kapsel.

Kinder und Jugendliche, die mit 0,25-mg-Kapseln beginnen und später ein stabiles Körpergewicht über 40 kg erreichen, sollten auf die 0,5-mg-Kapseln umgestellt werden.

Bei der Umstellung von der 0,25-mg-Tagesdosis auf eine 0,5 mg Tagesdosis wird bei Gabe der ersten Dosis dieselbe Überwachung wie bei Therapiebeginn empfohlen.

Gilenya kann entweder zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Kapseln sollten immer im Ganzen geschluckt werden, ohne sie zu öffnen.

Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

### Besondere Patientengruppen

- Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Fingolimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

- Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fingolimod bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde in den Zulassungsstudien zur MS nicht untersucht. Basierend auf Studien zur klinischen Pharmakologie ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

- Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) darf Fingolimod nicht angewendet werden. Obwohl bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Therapie bei diesen Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden

- Diabetiker

Zur Anwendung von Fingolimod bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemen ist Fingolimod bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und es sollten regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auf Makulaödeme durchgeführt werden.

- Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod bei Kindern im Alter von unter zehn Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern im Alter von zehn bis zwölf Jahren vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten 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 bewertende 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.*

Die folgenden Angaben sind dem Annex IV des EPAR entnommen (3):

Allen Ärzten, die planen Fingolimod zu verordnen, muss ein Informationspaket mit den folgenden Komponenten zu Verfügung gestellt werden:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)
- Checkliste für Ärzte für erwachsene und pädiatrische Patienten, die vor der Verordnung von Fingolimod zu beachten ist, einschließlich der Informationen über das Fingolimod-Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften unter Fingolimod-Therapie sowie das Fingolimod-Schwangerschaftsregister.
- Erinnerungskarte für alle Patienten, deren Eltern (oder gesetzliche Vertreter) und Betreuer.

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Die Notwendigkeit der Überwachung bei Therapiebeginn:

Vor der ersten Dosis:

- Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Fingolimod;
- Durchführung einer Blutdruckmessung vor der Erstgabe von Fingolimod;
- Durchführung eines Leberfunktionstests (innerhalb von sechs Monaten) vor Behandlungsbeginn;
- Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung.

Bis 6 Stunden nach der Erstgabe

- Überwachung des Patienten für sechs Stunden nach Erstgabe von Fingolimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie, einschließlich der stündlichen Messung von Blutdruck und Herzfrequenz. Eine kontinuierliche (Echtzeit-) EKG-Überwachung wird empfohlen;
- Durchführung eines EKG nach der sechsstündigen Überwachung.

>6 bis 8 Stunden nach der Erstgabe von Fingolimod

- Wenn die Herzfrequenz sechs Stunden nach Erstgabe den niedrigsten Wert erreicht, ist die Überwachung der Herzfrequenz bis die Herzfrequenz wieder ansteigt, jedoch für mindestens zwei Stunden, fortzuführen.

- Empfehlung für die Reinitiierung der Fingolimod-Therapie nach Behandlungsunterbrechung:  
Dieselbe Überwachung wie bei Erstgabe wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:
  - einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen;
  - mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche;
  - mehr als zwei Wochen nach mindestens einem Behandlungsmonat.
  
- Empfehlung für die Überwachung über Nacht nach Erstgabe (oder bei Überwachung der Erstgabe während der Reinitiierung der Behandlung):
  - Verlängerte Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung bei Patienten mit der Notwendigkeit einer pharmakologischen Intervention während der Überwachung bei Therapiebeginn/Reinitiierung. Wiederholung der Überwachung bei der zweiten Dosis von Fingolimod wie bei Erstgabe;
  - Verlängerte Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung bei Patienten:
    - mit AV-Block dritten Grades, zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachung;
    - die zum Zeitpunkt nach sechs Stunden eines der folgenden Kriterien zeigen:
      - a) Herzfrequenz <45 Schläge pro Minute; <55 Schläge pro Minute bei pädiatrischen Patienten im Alter von zwölf Jahren und darüber oder <60 Schläge pro Minute bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen zehn Jahren und unter zwölf Jahren;
      - b) neu aufgetretener AV-Block zweiten Grades oder höhergradiger AV-Block;
      - c) QTc-Intervall  $\geq 500$  ms.
  
- Fingolimod ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  - bestehendem Immundefizienzsyndrom;
  - erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind);
  - schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose);
  - bestehenden aktiven malignen Erkrankungen;
  - schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C);
  - Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/ transitorischer ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-(NYHA-) Klassen III/IV in den vorhergehenden sechs Monaten;
  - schweren Herzrhythmusstörungen, die eine antiarrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern;

- einem AV-Block zweiten Grades Typ Mobitz II oder einem AV-Block dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen;
  - einem bestehenden QTc-Intervall  $\geq 500$  ms;
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Fingolimod wird nicht empfohlen bei Patienten mit:
    - sinuatrialem Block;
    - QTc-Verlängerung  $>470$  ms (erwachsene Frauen), QTc-Verlängerung  $>460$  msec (pädiatrische Patientinnen) oder  $>450$  ms (erwachsene und pädiatrische männliche Patienten);
    - anamnestisch bekanntem Herzstillstand;
    - schwerer Schlafapnoe;
    - anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie;
    - anamnestisch bekannten rezidivierenden Synkopen;
    - unkontrollierter Hypertonie.

Wenn die Behandlung mit Fingolimod bei diesen Patienten in Betracht gezogen wird, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um die geeignete Überwachung zu gewährleisten. Hierbei wird die verlängerte Überwachung mindestens über Nacht empfohlen.

- Fingolimod sollte bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen, nicht angewendet werden. Wenn die Behandlung mit Fingolimod bei diesen Patienten in Betracht gezogen wird, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder wenn nicht möglich, eine geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen.
- Fingolimod reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn (innerhalb der letzten sechs Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie) und während der Behandlung sollte bei allen Patienten die periphere Lymphozytenzahl mittels eines großen Blutbildes (CBC) überwacht werden. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von  $<0,2 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung unterbrochen werden. Zur Fortsetzung der Therapie mit Gilenya sollte die zugelassene Dosis von 0,5 mg einmal täglich (oder 0,25 mg einmal täglich bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von zehn Jahren oder darüber und einem Körpergewicht von  $\leq 40$  kg) verwendet werden. Andere Dosierungsschemata sind nicht zugelassen.
- Fingolimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, die tödlich sein können, und erhöht das Risiko zur Entwicklung von Lymphomen (einschließlich Mycosis fungoides) und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere der Haut. Die Überwachung sollte sowohl die Untersuchung von Hautmalignitäten als auch Mycosis fungoides einschließen.

- Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere solche mit Begleitscheinungen oder bekannten Risikofaktoren wie einer vorhergehenden immunsuppressiven Therapie. Wenn dieses Risiko vermutet wird, sollte die Beendigung der Therapie durch den Arzt im Einzelfall in Erwägung gezogen werden.
- Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerer Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht. Aus dem gleichen Grund sollte eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.
  - Die Überwachung auf Basalzellkarzinome und andere kutane Neoplasien, einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom, wird empfohlen, mit einer Hautuntersuchung vor Behandlungsbeginn und danach alle sechs bis zwölf Monate unter Berücksichtigung einer klinischen Bewertung. Die Patienten sollten zum Dermatologen überwiesen werden, wenn verdächtige Läsionen festgestellt werden. Die Patienten sind vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Die Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Die Patienten sind anzuweisen, ihrem Arzt unverzüglich alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach Therapie mit Fingolimod zu melden.
    - Bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen, die auf eine Kryptokokkenmeningitis hindeuten, sollten umgehend diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Wenn eine Kryptokokkenmeningitis diagnostiziert wird, sollte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Fälle von Kryptokokkenmeningitis (manche mit tödlichem Ausgang) wurden nach etwa zwei- bis dreijähriger Behandlung berichtet, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist.
    - Ärzte sollten aufmerksam auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Besteht Verdacht auf PML, sollte die Behandlung mit Fingolimod unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist.

Fälle von PML traten nach etwa zwei- bis dreijähriger Monotherapie mit Fingolimod auf, obwohl kein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer bekannt ist.
    - Spezifische Empfehlungen bezüglich der Impfung von Patienten, die mit der Behandlung mit Fingolimod beginnen oder bereits behandelt werden. Bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung sollte der Antikörperstatus bezüglich des Varicella-Zoster-Virus (VZV) überprüft werden. Bei negativem Antikörperstatus wird ein vollständiger Impfzyklus mit einem Varicella-Impfstoff

empfohlen, und der Therapiebeginn sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

- Infektionen mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingter Krebserkrankungen, wurden nach der Markteinführung berichtet. Ein Krebs-Screening, einschließlich Pap-Test und Impfung gegen HPV-bedingte Krebserkrankungen wird für Patienten als Versorgungsstandard empfohlen.
- Eine umfassende augenärztliche Untersuchung sollte in Erwägung gezogen werden:
  - drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod, um frühzeitig Verschlechterungen der Sehkraft aufgrund eines arzneimittelinduzierten Makulaödems festzustellen;
  - während der Behandlung mit Fingolimod bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis.
- Fingolimod ist teratogen. Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher, eine Schwangerschaft unter Fingolimod-Behandlung vermeiden; dies sollte mit Hilfe eines negativen Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn bestätigt und in geeigneten Intervallen wiederholt werden;  
Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher, deren Eltern (oder gesetzlicher Vertreter) und deren Betreuer sollten auf das schwerwiegende Risiko von Fingolimod für das ungeborene Kind hingewiesen werden. Eine effektive Kontrazeption während und bis zu zwei Monate nach Behandlungsende mit Fingolimod sollte empfohlen werden.  
Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Falls unter der Therapie eine Schwangerschaft auftritt, sollte die Behandlung mit Fingolimod abgesetzt werden.
- Die Leberfunktion sollte in den Monaten 1; 3; 6; 9 und 12 während der Therapie mit Fingolimod und regelmäßig danach überwacht werden; die zugelassene Dosis von 0,5 mg täglich (oder 0,25 mg einmal täglich bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von zehn Jahren oder darüber und einem Körpergewicht von  $\leq 40$  kg) sollte angewendet werden. Andere Dosierungsschemata sind nicht zugelassen.
- Nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen nach Beendigung der Behandlung mit Fingolimod eine schwere Krankheitsverschlimmerung beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden.
- Es wurden Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, berichtet. Ärzte sollten aufmerksam auf Anzeichen von Krampfanfällen achten, insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Grunderkrankungen oder Epilepsie in der Eigen- oder Familienanamnese.

- Ärzte sollten jährlich das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Fingolimod für jeden Patienten, insbesondere bei Kindern, neu beurteilen.
- Ärzte sollten den Patienten/Eltern/Betreuern eine Erinnerungskarte zur Verfügung stellen.

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten ist insgesamt mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Besonders bei Kindern und Jugendlichen sollten Ärzte auch:

- das Tanner-Stadium bestimmen sowie standardmäßig Größe und Gewicht messen;
- eine kardiovaskuläre Überwachung durchführen;
- Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn die erste Dosis verabreicht / Patienten von einer Dosierung von 0,25 mg auf 0,5 mg täglich wechseln, aufgrund des Potenzials für bradykarde Herzrhythmusstörungen;
- die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Depression und Angstzuständen überwachen;
- auf die Bedeutung der Compliance und die Möglichkeit der falschen Anwendung, vor allem in Bezug auf Therapieunterbrechungen, und die Notwendigkeit der wiederholten kardiovaskulären Überwachung hinweisen;
- die immunsuppressiven Effekte von Fingolimod hervorheben;
- auf einen vollständigen Impfplan vor Therapiebeginn mit Fingolimod zu achten;
- eine Anleitung zur Überwachung von Krampfanfällen zur Verfügung stellen.

Die Erinnerungskarte für Patienten/Eltern/Betreuer soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Patienten sollten ein Baseline-EKG und Blutdruckmessungen vor der Erstgabe von Fingolimod erhalten.
- Die Herzfrequenz sollte für sechs Stunden oder länger überwacht werden, einschließlich stündlicher Messungen von Herzfrequenz und Blutdruck nach der Erstgabe von Fingolimod. Patienten können während der ersten sechs Stunden mit einem kontinuierlichen EKG überwacht werden. Ein EKG sollte ebenso nach sechs Stunden durchgeführt werden und unter Umständen eine weitere Überwachung über Nacht.

- Im Fall einer Behandlungsunterbrechung sollten die Patienten ihren Arzt benachrichtigen, da eine wiederholte Überwachung wie bei Erstgabe erforderlich sein kann, abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit dem Beginn der Behandlung mit Fingolimod.
- Patienten sollen Symptome einer niedrigen Herzfrequenz (Schwindel, Schwindelanfall, Übelkeit oder Palpitationen) nach Erstgabe von Fingolimod unverzüglich melden.
- Fingolimod sollte bei Patienten mit Herzerkrankungen oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen, nicht angewendet werden. Diese Patienten sollten allen ihren behandelnden Ärzten mitteilen, dass sie mit Fingolimod behandelt werden.
- Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit Fingolimod sind unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Die Notwendigkeit, sich einem Krebs-Screening, einschließlich einem Pap-Test und Impfungen gegen HPV-bedingte Krebserkrankungen im Rahmen des Versorgungsstandards zu unterziehen, wird vom verordnenden Arzt beurteilt.
- Jegliche Anzeichen einer Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit Fingolimod sollte unverzüglich an den verordnenden Arzt gemeldet werden.
- Fingolimod ist teratogen. Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher sollten über das ernsthafte Risiko von Fingolimod für den Fötus aufgeklärt werden. Sie müssen:
  - einen negativen Schwangerschaftstests vorweisen, bevor Sie mit der Fingolimod-Therapie beginnen;
  - während und mindestens bis zu zwei Monate nach der Fingolimod-Behandlung eine effektive Kontrazeption sicherstellen;
  - jede (gewollte oder ungewollte) Schwangerschaft, die während und bis zu zwei Monate nach Therapieende mit Fingolimod auftritt, dem verordnenden Arzt unmittelbar mitteilen.
- Ein Leberfunktionstests sollte vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden; eine Überprüfung der Leberfunktion sollte in den Monaten 1; 3; 6; 9 und 12 der Therapie mit Fingolimod und regelmäßig danach durchgeführt werden.
- Hautkrebserkrankungen wurden bei MS-Patienten unter Behandlung mit Fingolimod berichtet. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Hautknötchen (z. B. glänzende, perlenartige Knötchen), Flecken oder offene Wunden bemerken, die nicht innerhalb einiger Wochen abheilen. Symptome von Hautkrebs können unter anderem ein auffälliges Wachstum oder Veränderungen von Hautgewebe (z. B. ungewöhnliche Muttermale) mit Veränderung von Farbe, Form oder Größe im Laufe der Zeit sein.

- Es können Krampfanfälle auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal einen epileptischen Anfall hatten.
- Die Beendigung der Therapie mit Fingolimod kann zu verstärkter Wiederkehr der Krankheitsaktivität führen. Ihr Arzt entscheidet, ob und wie Sie nach Beendigung der Therapie mit Gilenya überwacht werden müssen.

Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen:

- Ärzte sollen gemäß Versorgungsstandard das Tanner-Stadium bestimmen sowie Körpergröße und Gewicht messen.
- Bei der ersten Dosis und wenn Patienten von der 0,25-mg-Tagesdosis auf die 0,5-mg-Tagesdosis umgestellt werden, sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
- Es ist bekannt, dass Depressionen und Angstzustände bei Patienten mit Multipler Sklerose vermehrt auftreten. Bei pädiatrischen Patienten, die Gilenya erhielten, wurden ebenfalls Depressionen und Angstzustände berichtet.
- Anleitung zur Herzüberwachung.
- Patienten sollten auf die Compliance achten und eine falsche Anwendung vermeiden, vor allem in Bezug auf Therapieunterbrechungen und die Notwendigkeit der wiederholten kardiovaskulären Überwachung.
- Anzeichen und Symptome von Infektionen.
- Überwachung auf Krampfanfälle.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### **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 nachfolgende Tabelle listet die Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 15.0) (4).

Tabelle 3-17: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 15.0)

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen und Bradykardie mit Hypotonie) nach der ersten Gabe	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von sechs Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-) EKG-Überwachung während dieser ersten sechs Stunden empfohlen.	Informationsmaterial für Ärzte und Patienten (siehe Abschnitt 3.4.3)
Hypertonie	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Regelmäßige Blutdruckkontrollen	Keine
Anstieg der Lebertransaminasen	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Überwachung der Lebertransaminasen	Informationsmaterial für Ärzte und Patienten (siehe Abschnitt 3.4.3)
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-syndrom (PRES)	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Wenn ein PRES vermutet wird, sollte Fingolimod abgesetzt werden.	Keine
Makulaödem	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Augenärztliche Untersuchung nach drei bis vier Monaten und bei Visusstörungen.	Informationsmaterial für Ärzte und Patienten (siehe Abschnitt 3.4.3)
Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Vor Behandlungsbeginn, regelmäßig während der Therapie und bei Anzeichen einer Infektion sollte ein großes Blutbild angefertigt werden. Verschieben des Therapiebeginns bei schweren aktiven Infektionen Empfehlungen hinsichtlich Immunität gegenüber Varizellen-Infektionen und opportunistischen Infektionen.	Informationsmaterial für Ärzte und Patienten (siehe Abschnitt 3.4.3)
Reproduktionstoxizität	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Anwendung einer effektiven Kontrazeption während der Behandlung mit Fingolimod. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung vorliegen.	Informationsmaterial für Ärzte und Patienten (siehe Abschnitt 3.4.3)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen</b>
Bronchokonstriktion	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Hautkrebs	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Empfehlung zum Hautscreening bei Behandlungsbeginn und danach weiterhin alle sechs bis zwölf Monate. Überweisung an Dermatologen bei Auffälligkeiten.	Keine
Krämpfe	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
<b>Potenzielle Risiken</b>		
Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM)	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Lymphome	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Andere maligne Neoplasien	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Empfehlung zur besonderen Aufmerksamkeit, insbesondere bei Patienten mit Begleiterscheinungen oder bekannten Risikofaktoren wie einer vorhergehenden immunsuppressiven Therapie.	Keine
Thromboembolische Ereignisse	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
QT-Intervall-Verlängerung	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Empfehlung zu verlängerter Überwachung (mindestens über Nacht) bei Herzfrequenz < 45 bpm, AV-Blockierungen von Grad 2 oder höher oder QTc-Intervall von 500 ms oder höher sechs Stunden nach der Erstgabe.	Keine
<b>Wichtige mögliche Interaktionen</b>		
Interaktionen mit Beta-Blockern	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Die Behandlung mit Gilenya sollte nicht bei Patienten initiiert werden, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen behandelt werden, die die Herzfrequenz verringern können. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen,	Keine
Interaktionen mit Antiarrhythmika der Klassen Ia oder III	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Die Behandlung mit Fingolimod sollte nicht bei Patienten initiiert werden, die mit Antiarrhythmika	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	der Klassen I und III oder anderen Substanzen behandelt werden, die die Herzfrequenz verringern können, Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Beginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen,	
Wichtige fehlende Information		
Langzeitanwendung bei pädiatrischen Patienten	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Ältere Patienten	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Stillzeit	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Patienten mit Diabetes mellitus	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Eine augenärztliche Untersuchung vor und regelmäßig während der Behandlung sollte durchgeführt werden.	Keine
Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden	Risikobeschreibung in der Fachinformation. Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen sollte Fingolimod nicht an Patienten mit einem AV-Block zweiten Grades Typ Mobitz 2, einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom, sinusatrialen Blockierungen, anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie, wiederkehrenden Synkopen oder mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 470 ms bei Frauen oder > 450 ms bei Männern) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Fingolimod diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung für den Therapiebeginn empfohlen, mindestens über Nacht.	Keine
Langzeitrisiko kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität	Gegenwärtig keine Notwendigkeit von Risikominimierungsmaßnahmen.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
Langzeitrisiko maligner Neoplasien	Gegenwärtig keine Notwendigkeit von Risikominimierungsmaßnahmen.	Keine
Ungeklärte Todesfälle	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine
Umstellung von einer anderen krankheits-modifizierenden Therapie	Risikobeschreibung in der Fachinformation.	Keine

Bei allen oben genannten Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Die Routinepharmakovigilanzaktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen (auch externen Sicherheitsdatenbanken) zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie, notwendiger Verlaufskontrollen und Gegenanzeigen sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **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 aktuelle Fachinformation zu Gilenya<sup>®</sup> sowie der Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive Annexe I, IIb und IV wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

### **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. Novartis. Fachinformation Gilenya (Stand: 11/2018). 2018.
2. Karlsson G., Francis G., Koren G., Heining P., Zhang X., Cohen J.A., Kappos L., Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674-80.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Gilenya Annex I-IV. 2018.
4. Novartis. Risk Management Plan Gilenya, Version 15.0. 2018.