

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Siponimod (Mayzent®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose  
(SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch  
Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität*

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

Stand: 04.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	33
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 .....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	99
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel, Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (9) .....	18
Tabelle 3-2: Diagnosen nach ICD-10-GM-Codes der Krankheitsgruppe <i>Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS</i> .....	22
Tabelle 3-3: Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV mit gesicherter MS-Diagnose von 2014 bis 2019 .....	25
Tabelle 3-4: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil SPMS-Patienten .....	26
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz der SPMS innerhalb der nächsten fünf Jahre .....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Subpopulationen (GKV im Jahr 2019) .....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	45
Tabelle 3-13: Übersicht der als Best Supportive Care angewendeten Therapien und Maßnahmen .....	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	61
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	99

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

**Es wurden keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ADEM	Akute disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under Curve
AUC <sub>tau,ss</sub>	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state
AV	Atrioventrikulär
bpm	Beats per minute
BSC	Best Supportive Care
CBC	Complete blood cell counts [ <i>Großes Blutbild</i> ]
C <sub>max,ss</sub>	Maximum (peak) steady-state plasma drug concentration during a dosage interval
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose [ <i>Definierte Tagesdosis</i> ]
ddNTP	Dideoxyribonukleotidtriphosphat
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dx / DX(G)	Diagnosegruppen
e. V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
Embase	Excerpta Medica Database

EMG	Elektromyographie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
gDNA	Genomic DNA
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification ( <i>des Diagnoseklassifikationssystems ICD-10</i> )
GOP	Gebührenordnungsposition
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	HBV core
HBs	HBV surface (antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
(H)MG	(Hierarchisierte) Morbiditätsgruppen
HR	Heart rate [ <i>Herzfrequenz</i> ]
i. H. v.	in Höhe von
i. v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFN	Interferon
IU	International Unit
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KKNMS	Kompetenznetz Multiple Sklerose
KM	Kryptokokkenmeningitis
MAO-A	Monoaminoxidase A
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe

NCT	National Clinical Trial
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase chain reaction [ <i>Polymerase-Kettenreaktion</i> ]
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PNF	Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PRIM	PRegnancy Outcomes Intensive Monitoring, PRIM
PSUR	Periodic Safety Update Report [ <i>regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht</i> ]
PUVA	Psoralen plus UV-A ( <i>Photochemotherapie</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmige Multiple Sklerose</i> ]
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [ <i>Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose</i> ]
RSAV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
s. c.	Subcutaneous [ <i>subkutan</i> ]
S1P	Sphingosin-1-phosphat
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
St.	Stück
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UV-B	Ultraviolettstrahlung B
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentralnervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.*

Siponimod (Mayzent®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Siponimod wurde durch den G-BA wie folgt bestimmt (2, 3).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ist:

- a) bei Patienten mit aufgesetzten Schüben (im Dossier bezeichnet als Subpopulation A):  
Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab
- b) bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe (im Dossier bezeichnet als Subpopulation B):  
Best Supportive Care

Unter Best Supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet fanden bisher drei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt:

- 13. Juli 2015: Beratungsanforderung 2015-B-050 (4)
- 8. März 2018: Beratungsanforderung 2017-B-205 (5)
- 9. Mai 2019: Beratungsanforderung 2019-B-049 (2); einschließlich einer Ergänzung vom 11. Dezember 2019 mit einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage der Positive Opinion (3)

Ein erstes Beratungsgespräch fand am 13. Juli 2015 statt. Gegenstand waren die Eignung der Vergleichstherapie und der Endpunkte der EXPAND-Studie für die Nutzenbewertung sowie die Subpopulationsbildung und die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein breiteres Anwendungsgebiet mit folgendem Wortlaut: „Siponimod wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose.“ Der G-BA unterschied 2015 auch hier zwischen Patienten mit bzw. ohne aufgesetzte Schübe. Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit

sekundär progredienter Multipler Sklerose lautete wie folgt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-050 (4)):

- a) Bei Patienten mit aufgesetzten Schüben: Interferon-beta 1a oder 1b.
- b) Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe: Best Supportive Care, soweit geeignet Mitoxantron.

Am 8. März 2018 fand ein weiteres Beratungsgespräch im Rahmen eines EUnetHTA-Verfahrens statt. Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch die 2015 bestimmten Subpopulationen und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (5).

Am 9. Mai 2019 fand ein weiteres Beratungsgespräch statt, das aufgrund der Änderung im Wortlaut des geplanten Anwendungsgebiets erneut die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie patientenrelevante Endpunkte zum Thema hatte. Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung lautete wie folgt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-049 (2)):

- a) Bei Patienten mit aufgesetzten Schüben: Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab.
- b) Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe: Best Supportive Care.

Im Vergleich zur vorherigen Definition wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aufgesetzten Schüben um Ocrelizumab ergänzt. Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe entfiel Mitoxantron als zweckmäßige Vergleichstherapie wegen geänderter Zulassung.

Die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der relevanten Subpopulationen wurde durch den G-BA nach Rückfrage durch die Novartis Pharma GmbH nach der Positive Opinion wie folgt angepasst (3):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ist

- c) bei Patienten mit aufgesetzten Schüben (im Dossier bezeichnet als Subpopulation A):  
Interferon-beta 1a oder 1b oder Ocrelizumab
- d) bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe (im Dossier bezeichnet als Subpopulation B):  
Best Supportive Care

Der Festlegung zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien wird gefolgt.

*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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschriften zu den geführten Beratungsgesprächen gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderungen 2015-B-050, 2017-B-205 und 2019-B-049 mit Ergänzung vom 11. Dezember 2019). Darüber hinaus wurde die Fachinformation zu Siponimod herangezogen (1).

### **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 Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-049. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ergänzung zu Beratungsgespräch 2019-B-049 nach Positive Opinion. 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-050. 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-205. 2018.

### 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 Myelinschicht im zentralen Nervensystem (ZNS) angreift, zu neurologischer Symptomatik und häufig zu schwerer Behinderung führt. Das Hauptmanifestationsalter liegt um das 30. Lebensjahr, wobei Frauen zwei- bis dreimal so häufig betroffen sind wie Männer (1). Neben genetischen Faktoren, an MS zu erkranken, wird die Bedeutung von Umwelteinflüssen diskutiert (2-5). Zu diesen gehören neben viralen Infektionen eine geringe Sonnenexposition, ein niedriger Vitamin-D-Spiegel und Rauchen (6-9).

Die MS-Erkrankung ist als Krankheitskontinuum zu verstehen, das vom klinisch isolierten Syndrom (KIS) über das Stadium der schubförmig-remittierenden MS (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, RRMS) in eine sekundär progrediente MS (SPMS) übergeht. Bei circa 10 bis 15 % der Patienten verläuft die MS von Beginn an nicht schubförmig, sondern mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome. Diese Form wird als primär progrediente MS (PPMS) bezeichnet (9, 10).

Eine sekundär progrediente MS (SPMS) ist definiert als eine stetige Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen über mindestens sechs Monate hinweg, unabhängig vom Auftreten weiterer Schübe (11, 12). Aufgrund von sogenannten Natural-History-Studien wurde die mittlere Krankheitsdauer bis zu einer SPMS-Konversion auf circa 19 Jahre geschätzt (13). Der Übergang zu einer SPMS erfolgt schneller, je älter die Patienten bei MS-Diagnose waren bzw. je höher die Schubfrequenz zu Beginn war. Außerdem erfolgt der Übergang bei Männern früher als bei Frauen (14). Je nach klinischem Bild unterscheidet man Patienten, die noch weiterhin Schübe erfahren (SPMS mit aufgesetzten Schüben), von Patienten, deren Gesundheitszustand sich ohne Schubaktivität kontinuierlich verschlechtert (SPMS ohne aufgesetzte Schübe). Prinzipiell zählen zu den schubförmigen MS-Verläufen (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) demnach nicht nur die RRMS, sondern auch eine SPMS mit aufgesetzten Schüben.

Eine weitere Unterteilung der MS bedient sich der Krankheitsaktivität zur Unterscheidung verschiedener Phänotypen. Lublin et al. definieren in der 2014 veröffentlichten neuen

Kategorisierung der MS eine aktive Erkrankung durch das Vorhandensein klinischer Schübe oder Aktivität in der Bildgebung (MRT) in Form von Kontrastmittel-anreichernden Läsionen oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen. Diese Unterscheidung wird auf KIS und RRMS ebenso angewendet wie auf die progredienten Verlaufsformen. Für die progredienten Verläufe, SPMS wie PPMS, wird zusätzlich nach Auftreten einer Progression unterschieden. Daraus ergeben sich vier Phänotypen der SPMS (12):

- aktiv mit Progression;
- aktiv ohne Progression;
- nicht aktiv mit Progression;
- nicht aktiv ohne Progression (stabile Erkrankung).

Letztlich ergibt sich aus diesen Klassifikationen folgende Unterteilung der SPMS:

- aktive Erkrankung:
  - mit aufgesetzten Schüben;
  - ohne aufgesetzte Schübe;
- nicht aktive Erkrankung.

Die Pathomechanismen der progredienten MS-Formen und insbesondere der Konversion der RRMS zu einer SPMS sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist, dass der MS-Erkrankung grundsätzlich zwei inflammatorische Mechanismen zugrunde liegen. Zum einen ist ein peripher getriebener Entzündungsprozess bekannt, bei dem autoaggressive Lymphozyten über die beschädigte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS eindringen und die Myelinscheiden schädigen. Bei auftretender Schädigung der Blut-Hirn-Schranke im Verlauf der Erkrankung ist die akute entzündliche Aktivität im MRT als Gadolinium (Gd)-Anreicherung darstellbar. Die hier neu entstehenden Läsionen werden als Gd-anreichernde T1-Läsionen bezeichnet. Diese unterscheiden sich von T2-Läsionen oder sogenannten Black Holes ohne Gd-Anreicherung, bei denen zum Zeitpunkt der Bildgebung keine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und keine akute entzündliche Aktivität vorliegen. Praktisch alle T2-Läsionen oder akute, transiente und chronische Black Holes treten zusammen mit Gd-anreichernden Läsionen auf oder entwickeln sich aus diesen (15). Schübe werden als die klinische Manifestation von akut entzündlichen, fokalen Läsionen verstanden (11). Neue Läsionen treten fünf- bis zehnmal häufiger auf als Schübe (16). 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 (16).

Eindeutige immunologische oder pathologische Kriterien, die den Übergang von einer RRMS zu einer SPMS bestimmen, sind noch nicht identifiziert worden (12). Die Diagnose wird ausschließlich anhand einer klinischen Verlaufsbeobachtung gestellt und kann nur retrospektiv erfolgen. Beim Übergang von einer RRMS in eine SPMS treten Schübe anfangs noch häufiger auf, werden aber mit der Dauer der Erkrankung zumeist seltener (17). Nichtsdestotrotz können selbst bei Patienten wieder klinische Schübe auftreten, auch wenn sie zuvor über zwei Jahre schubfrei waren und damit definitionsgemäß einer SPMS ohne aufgesetzte Schübe zuzuordnen waren. So hatten z. B. in der EXPAND-Studie 19 % der Placebo-Patienten, die in den zwei

Jahren vor Studienbeginn ohne Schübe waren, während der Studie einen bestätigten Krankheitsschub (18).

Neben den Schüben nimmt auch die im MRT sichtbare Gd-anreichernde Läsionslast im Verlauf der Erkrankung weiter ab; dies deutet darauf hin, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung die Behinderungsprogression mehr und mehr auf ZNS-intrinsisch getriebene Entzündungsprozesse und neurodegenerative Prozesse zurückzuführen ist, die hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke und unabhängig von der peripheren Entzündung ablaufen (19, 20). Diese ZNS-intrinsischen Entzündungsprozesse äußern sich durch eine schleichende Krankheitsprogression und sind im konventionellen MRT nicht darstellbar (21, 22).

Schübe bei SPMS haben im Vergleich zur RRMS eine geringere Rückbildungstendenz, zudem ist definitionsgemäß eine schubunabhängige, schleichende Behinderungszunahme festzustellen (23). Die Behinderungsprogression ist Folge einer unvollständigen Erholung der neurologischen Funktionen bzw. spiegelt eine chronische Demyelinisierung, Axonverluste und Gliose wider (11). Diese unvollständige Erholung bei fortgeschrittener Erkrankung lässt sich teilweise dadurch erklären, dass zu Beginn die inflammatorisch bedingte Schädigung der Hirnsubstanz noch durch die Plastizitätsreserven des Gehirns kompensiert wird. Sind diese Reserven jedoch erschöpft, kommt es zum irreversiblen Verlust sensorischer, motorischer oder kognitiver Fähigkeiten (24). Auch wenn sie seltener auftreten, haben Schübe aufgrund der geringen Rückbildungstendenz und der fehlenden Plastizitätsreserven eine große Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf bei SPMS-Patienten. Zudem ist das Ausmaß einer MS-bedingten Hirnatrophie ein klinisch relevanter Prädiktionsfaktor für die Progression der kognitiven und physischen Behinderung (25-30).

## **Krankheitslast**

### *Mortalität*

Die Mortalität ist durch die MS-Erkrankung erhöht: Anhand der Daten des seit 1956 bestehenden MS-Registers in Dänemark haben Bronnum-Hansen et al. (31) nachgewiesen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Männern und Frauen mit MS geringer ist als die einer entsprechenden Vergleichspopulation. Die Verkürzung der Lebensdauer beträgt im Median zehn Jahre, wobei es keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt. Die mediane Überlebenszeit lag bei Männern bei 28 Jahren und bei Frauen bei 33 Jahren (zum Vergleich 38 bzw. 45 Jahre in der Normalbevölkerung). Die Ergebnisse decken sich mit einer neueren Erhebung aus Ungarn, auf deren Basis eine mediane Überlebenszeit von 35 Jahren für Patienten mit RRMS bzw. SPMS ermittelt wurde (32). Diese medianen Überlebenszeiten lassen annehmen, dass die meisten Patienten mit ursprünglich schubförmigem Verlauf der MS zum Zeitpunkt des Todes schon das Stadium der sekundären Progression erreicht hatten. Angaben dazu sind den Publikationen nicht zu entnehmen.

In rund 60 % der Fälle waren MS-bedingte Begleitsymptome die Todesursache (31, 32). Die erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung ist aber zum Teil darauf zurückzuführen, dass das Suizidrisiko bei MS-Patienten im Schnitt doppelt so hoch ist, wie in

der Normalbevölkerung (33). 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 (34).

### *Morbidität*

Die Symptomatik bei MS ist durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensitivitätsstörungen gekennzeichnet. Die häufigsten Symptome bei SPMS-Patienten sind Gang- und Gleichgewichtsstörungen (88,6 %), Fatigue (84,8 %), Spastik (74,3 %), Harndrang/-inkontinenz (67,6 %) sowie Taubheitsgefühle an Körper, Gesicht und Extremitäten (67,6 %). Im Vergleich zur RRMS treten bei SPMS Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Spastik und Steifheit, Tremor, sexuelle Dysfunktion sowie Harndrang/-inkontinenz und Konstipation signifikant häufiger auf (35). Zudem sind bei SPMS-Patienten auch MS-assoziierte Symptome wie Schmerzen, Depressionen und Kognitionseinbußen stärker ausgeprägt (36-38). Besonders ausgeprägt sind kognitive Einschränkungen im Vergleich zur RRMS im Bereich der Informationsverarbeitung und im Erinnerungsvermögen einschließlich des Arbeitsgedächtnisses (39). Die steigende Häufigkeit und stärkere Ausprägung von MS-typischen Symptomen charakterisieren die zunehmende Einschränkung von alltags- und sozialrelevanten Funktionen bei SPMS-Patienten, die letztlich ein selbstbestimmtes Leben kaum noch möglich machen.

Weitere Komorbiditäten resultieren hauptsächlich aus der MS-bedingten körperlichen Inaktivität bzw. Immobilität. Dazu zählen Frakturen durch eine erhöhte Fallneigung aufgrund von Muskelatrophien und eines unsicheren Ganges. MS-Patienten haben ein dreifach erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu gesunden Personen (40). SPMS-Patienten stürzen doppelt so häufig wie RRMS-Patienten (41). Die Sturzhäufigkeit liegt bei über 26 Stürzen pro Patient und Jahr (42).

Die Einteilung des Behinderungsgrades der MS-Patienten erfolgt in der neurologischen Praxis üblicherweise mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (43). Der EDSS-Score beginnt bei 0 (normaler neurologischer Befund) und endet bei 10 (Tod durch MS). Der EDSS erfasst die klinische Behinderung in verschiedenen funktionellen Systemen, unter anderem der Gehfähigkeit. Zum Zeitpunkt der SPMS-Konversion liegt der EDSS bei 3 bis 4 (44). Der Schwerpunkt der Erfassung der Behinderung via EDSS liegt jedoch bei der Mobilität. Das Fortschreiten beispielsweise kognitiver Defizite wird nicht ausreichend erfasst und bildet daher die Krankheitslast nur unzureichend ab. Die tatsächlichen Einbußen an alltagsrelevanten Funktionen liegen daher weitaus höher, als durch den EDSS beschrieben werden kann.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit*

Mit der Progression der Erkrankung sind aufgrund der zunehmenden Behinderung physische und soziale Funktionen beeinträchtigt (45). Die kontinuierliche Verschlechterung ihrer Symptome hat einen erheblichen Einfluss auf den Alltag der SPMS-Patienten. So konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von SPMS-Patienten stärker beeinträchtigt ist als bei RRMS-Patienten (46-48).



Die Folgekosten, die durch eine SPMS-Erkrankung entstehen, sind in Deutschland fast doppelt so hoch wie bei der RRMS (49). Sehr deutlich werden der Einfluss der Erkrankung und die damit verbundenen gesellschaftlichen Kosten anhand von Daten zum Beschäftigungsstatus. Mit steigendem EDSS nimmt der negative Einfluss der Erkrankung auf die Arbeitsfähigkeit zu. Eine Untersuchung in Deutschland zeigte, dass mit einem EDSS von  $< 2$  noch 77,3 % der Patienten in Vollzeit und 15,9 % in Teilzeit beschäftigt sind (50). Mit EDSS-Werten von 2 bis 4 steigen die Anteile der nur Teilzeit arbeitenden oder gar nicht mehr arbeitsfähigen Patienten auf 20,5 % bzw. 24,3 %. Mit einem EDSS-Wert von  $\geq 4$  sind die Patienten bereits in 52,5 % der Fälle nicht mehr arbeitsfähig, 19,5 % arbeiten Teilzeit; lediglich 28 % der MS-Patienten mit einem EDSS-Wert  $\geq 4$  befinden sich noch in einem Vollzeitbeschäftigungsverhältnis.

### Charakterisierung der Zielpopulation

Siponimod ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (51).

Wie bereits zuvor beschrieben, wird im Kontext der MS von einer aktiven Erkrankung gesprochen, wenn klinische Schübe vorliegen oder eine Aktivität in der Bildgebung (MRT) nachgewiesen werden kann. So definierten Lublin et al. in der 2014 veröffentlichten neuen Kategorisierung der MS eine aktive Erkrankung durch das Vorhandensein klinischer Schübe oder Aktivität in der Bildgebung (MRT) in Form von Kontrastmittel-anreichernden Läsionen oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen (12). In diesem Sinne wird eine aktive Erkrankung beispielsweise auch in dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ocrelizumab („[...] mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“) konkretisiert (52). Das zugelassene Anwendungsgebiet von Siponimod folgt also der üblichen Definition (51).

Die Zielpopulation von Siponimod beinhaltet daher ausschließlich SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität. Unterschieden wird dabei in:

- Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)
- sowie
- Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

### **Therapeutischer Bedarf**

Bei der SPMS-Erkrankung stehen im Gegensatz zur RRMS vermehrt zentrale entzündliche und neurodegenerative Prozesse im Vordergrund, die hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke und unabhängig von der peripheren Entzündung ablaufen. Ausschließlich oder überwiegend peripher anti-inflammatorisch wirkende Therapien sind daher bei SPMS nicht mehr ausreichend wirksam.

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

- eine sehr gute Schubprophylaxe und eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf die Behinderungsprogression bieten,
- neben der peripher antiinflammatorischen Wirkung auch direkte antiinflammatorische sowie neuroprotektive und neuroregenerative Effekte im ZNS aufweisen,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken,
- über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen und
- eine unkomplizierte Anwendung ermöglichen.

### **Bisherige Behandlungsmöglichkeiten**

Laut den aktuellen S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sind für SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben Interferon-beta (IFN-beta) 1a s. c., IFN-beta 1b s. c. und Mitoxantron indiziert (9). Die Anwendung von Mitoxantron ist seit 2016 beschränkt auf die Behandlung bei hochaktiver RMS mit sich rasch entwickelnder Behinderung ohne alternative Therapieoptionen. Dies bedeutet, dass eine Gabe nur noch in wenigen Fällen eine Behandlungsoption ist (53). Gemäß Leitlinie bleiben daher IFN-beta 1a s. c. bzw. 1b s. c. als zugelassene Behandlungsmöglichkeiten für SPMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben.

Weitere Therapieoptionen für SPMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben stellen Ocrelizumab und Cladribin dar. Ocrelizumab ist seit 2018 zur Behandlung der RMS und der PPMS zugelassen, Cladribin seit 2017 zur Behandlung der hochaktiven RMS. Da die DGN-Leitlinie zuletzt 2014 überarbeitet wurde, finden Ocrelizumab und Cladribin dort noch keine Erwähnung. Die pivotalen Studien beider Wirkstoffe haben primär die Schubprophylaxe untersucht, wobei SPMS-Patienten gar nicht eingeschlossen waren (Ocrelizumab) oder nur in sehr kleiner Fallzahl (Cladribin). Die Zulassung zur Behandlung der schubförmigen MS lässt jedoch in beiden Fällen auch die Anwendung bei SPMS-Patienten mit Schüben offen (52, 54).

Für SPMS-Patienten ohne aufgesetzte Schübe wird in der DGN-Leitlinie als Therapieoption Mitoxantron genannt. Da diese Option aufgrund des geänderten Zulassungsstatus entfällt, bleibt für SPMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe lediglich eine supportive Behandlung (Best Supportive Care; siehe Ausführungen weiter unten).

Cyclophosphamid kann in Ausnahmefällen bei SPMS-Patienten mit oder ohne aufgesetzte Schübe angewendet werden. Es ist zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankungen und somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorgesehen, idealerweise nur in ausgewiesenen MS-Zentren (9).

Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel, Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (9)

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Relevantes Anwendungsgebiet SPMS
<b>Leitlinienempfehlung für SPMS mit aufgesetzten Schüben</b>		
<b>Interferon-beta 1a</b>		
Rebif® (55)	44 µg, dreimal wöchentlich, Injektion, s. c.	Patienten mit schubförmiger MS. Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.
<b>Interferon-beta 1b</b>		
Extavia® (56)	250 µg, jeden zweiten Tag, Injektion, s. c.	Patienten mit schubförmiger MS. Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, das heißt klinische Schübe erfahren.
Betaferon® (57)	250 µg, jeden zweiten Tag, Injektion, s. c.	Patienten mit schubförmiger MS. Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, das heißt klinische Schübe erfahren.
<b>Mitoxantron</b>		
Ralenova® (53)	12 mg pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche, alle drei Monate, Infusion, i. v.	<i>In der Leitlinie noch empfohlen, zwischenzeitlich aber nicht mehr generell für SPMS zugelassen.</i> Zugelassen bei hochaktiver RMS mit sich rasch entwickelnder Behinderung ohne alternative Therapieoptionen.
<b>Cyclophosphamid</b>		
Endoxan® (58)	Keine Angabe.	Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren (9).

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Relevantes Anwendungsgebiet SPMS
<b>Leitlinienempfehlung für SPMS ohne aufgesetzte Schübe</b>		
<b>Mitoxantron</b>		
<i>Ralenova® (53)</i>	<i>12 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche, alle drei Monate, Infusion, i. v.</i>	<i>In der Leitlinie noch empfohlen, zwischenzeitlich aber nicht mehr generell für SPMS zugelassen. Zugelassen bei hochaktiver RMS mit sich rasch entwickelnder Behinderung ohne alternative Therapieoptionen.</i>
<b>Cyclophosphamid</b>		
Endoxan® (58)	Keine Angabe	Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren (9).
<b>Neu zugelassene Arzneimittel (in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt)</b>		
<b>Ocrelizumab</b>		
Ocrevus® (52)	zweimal 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 des Grades der Behinderung sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.
<b>Cladribin</b>		
Mavenclad® (54)	Kumulative Dosis 3,5 mg/kg Körpergewicht über zwei Jahre (1,75 mg/kg pro Jahr in jeweils zwei Behandlungswochen).	Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

## Supportive Maßnahmen

Die in Tabelle 3-1 genannten Medikamente zur Immunmodulation und Immunsuppression greifen in das Krankheitsgeschehen ein. Neben diesen krankheitsmodifizierenden Medikamenten sind die symptomatischen bzw. supportiven Therapien ein wichtiger Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts. Sie beinhalten sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie oder psychologische Therapie, einschließlich der multimodalen Rehabilitation. Ziel der symptomatischen MS-Therapie ist es, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen sowie mögliche Komplikationen dieser Symptome zu vermeiden. Insgesamt soll damit eine Steigerung der Lebensqualität der MS-Betroffenen erzielt werden (9). Für Patienten mit SPMS ohne aufgesetzte Schübe stellen diese supportiven Maßnahmen die einzige Behandlungsmöglichkeit dar (Best Supportive Care). Eine Übersicht über die als Best Supportive Care eingesetzten supportiven Maßnahmen gibt Tabelle 3-13 in Abschnitt 3.3.

### **Bedarfsdeckung durch Siponimod**

Siponimod ist ein S1P-Modulator, der selektiv an die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5 in der Peripherie und im ZNS bindet. Dabei zeichnet sich Siponimod durch einen dualen Wirkansatz aus und adressiert sowohl die peripher getriebenen inflammatorischen Prozesse der SPMS-Pathogenese als auch die bei der SPMS an Bedeutung gewinnende ZNS-intrinsisch getriebene Inflammation (59, 60). Im Vergleich zu den vorwiegend peripher anti-inflammatorisch ansetzenden Wirkstoffen kann Siponimod daher auf umfassendere Weise in das pathologische Geschehen bei SPMS-Patienten eingreifen. Die pharmakodynamischen Effekte im peripheren Immunsystem sind zudem nach Absetzen reversibel, die Behandlung ist daher sehr gut steuerbar (siehe Modul 2).

Die klinische Wirksamkeit von Siponimod wurde in der Studie EXPAND (NCT01665144/CBAF312A2304) untersucht, die eine repräsentative SPMS-Population mit aussagekräftiger Fallzahl umfasst. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Studie war bereits auf Gehhilfen angewiesen und konnte gemäß EDSS nur noch weniger als 100 Meter mit Gehhilfe zurücklegen. In der Studie konnten in dieser Population vielversprechende Behandlungsergebnisse erzielt werden. Siponimod reduzierte die Schubrate sowie das Risiko für eine Behinderungsprogression statistisch signifikant. Eine Fortschreibung der EDSS-Progression ergab, dass der Zeitpunkt, bis Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind, durch Siponimod im Median um 4,3 Jahre verzögert werden könnte (61). Auch die Läsionslast sowie die Hirnatrophie konnten reduziert werden, und in der Betrachtung kognitiver Parameter zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Siponimod (62).

Siponimod ist damit die erste Substanz, die in einer repräsentativen SPMS-Population neben einer effizienten Schubkontrolle auch eine Verzögerung der Behinderungsprogression bewirken konnte. Dies war für die bisher zugelassenen Medikamente nicht verlässlich zu zeigen. Die europäischen und US-amerikanischen randomisierten, kontrollierten Studien zu IFN-beta lieferten diesbezüglich eher widersprüchliche Ergebnisse (63-68). Eine Cochrane-Metaanalyse dieser Studien ergab, dass IFN-beta hinsichtlich der Verzögerung einer Behinderungsprogression bei SPMS-Patienten nicht wirksam ist. Es konnte lediglich eine geringfügige statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos festgestellt werden (69). Die Studienpopulationen zu Ocrelizumab und Cladribin deckten SPMS-Patienten nicht in ausreichendem Maß ab (70, 71). Vorteile hinsichtlich kognitiver Parameter bei SPMS-Patienten konnten bisher weder für IFN-beta noch für Ocrelizumab oder Cladribin gezeigt werden.

### **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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die jährliche Inzidenz der MS liegt weltweit bei circa 3,5 bis 5 pro 100.000 Einwohner (9). Frauen sind etwa 2,5-mal so häufig betroffen wie Männer (72). Von der schubförmig verlaufenden Form der MS sind Frauen etwa dreimal häufiger betroffen als Männer (9, 73). Der Erkrankungsgipfel liegt etwa zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (9). Eine Auswertung des unter Federführung der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) eingerichteten deutschen MS-Registers weist für den Krankheitsbeginn ein mittleres Lebensalter von rund 31,4 Jahren aus (72). Zur Prävalenz nach Altersgruppen liegen keine validen Daten vor.

Die Häufigkeit der MS in Deutschland lässt sich basierend auf Erhebungen zum Risikostrukturausgleich mit einer Grundlage von rund 70 Millionen aufbereiteten Datensätzen aller gesetzlich krankenversicherten Personen ermitteln. Hierbei handelt es sich um eine Kompletterhebung der Versichertenstammdaten, die nach bestimmten Diagnosekriterien ausgewertet wurden. Die Daten können den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Absatz 4 Satz 1 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) für das Ausgleichsjahr 2017 entnommen werden (74). Aktuellere Angaben liegen nicht vor, da die Auswahl der zu berücksichtigenden Krankheiten für die Ausgleichsjahre 2018 und 2019 ausgesetzt wurde. Die Grundlage für das Ausgleichsjahr 2017 bilden Daten aus dem Jahr 2014. Diese umfassen Versicherte der GKV, sodass sich die folgenden Angaben ausschließlich auf die Anzahl der MS-Patienten in der GKV beziehen.

Aufgrund der Aktualität der Daten sowie des Vorteils der Vollerhebung im Gegensatz zur Stichprobenuntersuchung/Hochrechnung in Bezug auf die Repräsentativität der Daten für die Gesamtpopulation werden im Folgenden die Daten des Bundesversicherungsamts zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen.

Nach den Berechnungen des Bundesversicherungsamts gab es im Jahr 2014 in Deutschland insgesamt **248.466** Personen in der GKV mit einer gesicherten Diagnose in der vertragsärztlichen Versorgung, die in die Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* fielen (74).

Die Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* umfasst hierbei demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems mit den ICD-10-GM-Codes G35-G37:

- G35.-: Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
- G36.-: Sonstige akute disseminierte Demyelinisation
- G37.-: Sonstige demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems

Hierunter fallen die ICD-10-GM-Codes in nachfolgender Tabelle. Zu entnehmen sind sie ebenfalls den Festlegungen zur Krankheitsauswahl im Risikostrukturausgleich durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Absatz 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 (Tabelle 3-2) (74).

Tabelle 3-2: Diagnosen nach ICD-10-GM-Codes der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*

<b>ICD-10-GM</b>	<b>Bezeichnung</b>
<b>G35.0</b>	<b>Erstmanifestation einer multiplen Sklerose</b>
<b>G35.1</b>	<b>Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf</b>
<b>G35.10</b>	<b>Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.11</b>	<b>Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.2</b>	<b>Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf</b>
<b>G35.20</b>	<b>Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.21</b>	<b>Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.3</b>	<b>Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf</b>
<b>G35.30</b>	<b>Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.31</b>	<b>Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</b>
<b>G35.9</b>	<b>Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet</b>
G36.0	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]
G36.1	Akute und subakute hämorrhagische Leukoenzephalitis [Hurst]
G36.8	Sonstige näher bezeichnete akute disseminierte Demyelinisation
G36.9	Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet
G37.0	Diffuse Hirnsklerose
G37.1	Zentrale Demyelinisation des Corpus callosum
G37.2	Zentrale pontine Myelinolyse
G37.3	Myelitis transversa acuta bei demyelinisierender Krankheit des Zentralnervensystems
G37.4	Subakute nekrotisierende Myelitis [Foix-Alajouanine-Syndrom]
G37.5	Konzentrische Sklerose [Baló-Krankheit]
G37.8	Sonstige näher bezeichnete demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems
G37.9	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet

Die übergeordnete Diagnose MS umfasst nur die in der Tabelle fett markierten ICD-10-GM-Codes G35.0 bis G35.9, sodass zur Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einer Multiplen

Sklerose der Anteil derjenigen Patienten in der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* mit den ICD-10-GM-Codes G36.0 bis G37.9 herausgerechnet werden muss.

In den veröffentlichten Daten des Bundesversicherungsamts zu den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Absatz 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 werden keine Angaben zum Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* gemacht. Hilfsweise wird zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer MS-Diagnose auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern* zurückgegriffen. Da die Festlegungen zum Risikostrukturausgleich Bezug nehmen zu Daten aus dem Jahr 2014, werden auch die Diagnosedaten aus dem Jahr 2014 herangezogen (75). Dieser Datensatz enthält unter anderem Informationen zu den Hauptdiagnosen (auf Basis vierstelliger ICD-10-GM-Codes) der aus den Krankenhäusern entlassenen vollstationär behandelten Patienten, einschließlich Sterbe- und Stundenfällen aus dem Jahr 2014, gliedert nach Alter und Geschlecht.

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten aus dem Jahr 2014 geht hervor, dass insgesamt 56.699 Patienten eine Hauptdiagnose aufwiesen, die in die Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* fiel (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9, G36.0, G36.1, G36.8, G36.9, G37.0, G37.1, G37.2, G37.3, G37.4, G37.5, G37.8, G37.9). Von diesen wiesen insgesamt 53.332 eine MS-Diagnose auf (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9). Der Anteil der aus den Krankenhäusern entlassenen vollstationär behandelten Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* im Jahr 2014 betrug damit rund 94,1 %.

Mangels verfügbarer Diagnosedaten aus dem Bereich der vertragsärztlichen Versorgung zur Verteilung der MS-Diagnosen innerhalb der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* wird dieser aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhausstatistik ermittelte Anteil im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-versicherten MS-Patienten in Deutschland herangezogen.

Wie bereits dargelegt, gab es entsprechend den Daten des Bundesversicherungsamts im Jahr 2014 in Deutschland insgesamt **248.466** Personen in der GKV mit einer gesicherten Diagnose in der vertragsärztlichen Versorgung, die in die Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* fielen (74). Überträgt man vereinfachend den aus der Krankenhausstatistik ermittelten Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe *Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS* auf diese vom Bundesversicherungsamt ermittelten Zahlen aus der vertragsärztlichen Versorgung, so gab es im Jahr 2014 in Deutschland insgesamt rund **233.807** Personen in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose.



### **Anteil erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose im Jahr 2014**

Aus den Festlegungen der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 geht hervor, dass zur Gruppierung von ICD-Codes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) für die ICD-10-GM-Codes der Multiplen Sklerose (G35.0, G35.1, G35.10, G35.11, G35.2, G35.20, G35.21, G35.3, G35.30, G35.31, G35.9) auf ein Alter von 15 bis 124 Jahren eingeschränkt wurde.

Zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wären demnach diejenigen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose herauszurechnen, die im Alter von 15 bis einschließlich 17 Jahren sind. Hierzu fehlen jedoch genaue Angaben in der Literatur. So wird lediglich beschrieben, dass der Anteil der MS-Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als 16 Jahre alt sind, auf 3 bis 5 % geschätzt wird (76). Der Anteil erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose in der GKV kann daher nicht bestimmt werden. Im Folgenden wird eine Näherung durch Verwendung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose in der GKV angestrebt.

Aus den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten *Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten* für das Jahr 2014 lässt sich der Anteil der stationär aufgenommen Patienten mit einer MS-Diagnose als Hauptdiagnose (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9) im Alter zwischen 15 und 20 Jahren mit 2,0 % ermitteln (75). Wie beschrieben, wiesen insgesamt 53.332 Patienten eine MS-Diagnose auf; 53.117 davon waren über 15 Jahre alt; 1.046 zwischen 15 und 20 Jahre alt (2,0 % der über 15-Jährigen).

Mangels genauer Angaben zum Anteil der MS-Patienten im Alter zwischen 15 und 17 Jahren in der GKV wird die auf Basis der Daten des Bundesversicherungsamts ermittelte Anzahl der Personen in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose im Jahr 2014 (233.807 MS-Patienten) im Rahmen einer konservativen Schätzung der Zielpopulation als Grundlage für die weiteren Berechnungen herangezogen (Angabe der **oberen Grenze der Zielpopulation**). Für die Angabe der **unteren Grenze der Zielpopulation** wird diese Anzahl um die MS-Patienten im Alter von 15 bis 20 Jahren (2,0 %; 4.676 Personen) reduziert. Durch diese Vorgehensweise wird versucht, den Anteil der MS-Patienten im Alter zwischen 15 und 17 Jahren in der GKV im Mittel zu approximieren, da das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels nur erwachsene Patienten umfasst.

Eine exakte Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose ist mangels verfügbarer Daten nicht möglich. Die Herleitung der Zielpopulation ist daher mit Unsicherheit verbunden. Durch die Angabe einer oberen und unteren Grenze der Zielpopulation wird diese Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation quantifiziert (siehe Tabelle 3-7).

### Anzahl der erwachsenen Patienten mit gesicherter MS-Diagnose im Jahr 2019

Laut Holstiege et al. hat sich über die vergangenen Jahre hinweg eine zunehmende Prävalenz der MS gezeigt (77). So ist die altersstandardisierte Prävalenz der MS 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 angewachsen. 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. Bei einer jährlichen Zunahme der Prävalenz um 5 % ergibt sich in der Hochrechnung auf das Jahr 2019 die Zahl der Patienten in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose in Deutschland wie nachfolgend dargestellt (Tabelle 3-3). Es wird von insgesamt **292.436 bis 298.404** erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose im Jahr 2019 ausgegangen.

Tabelle 3-3: Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV mit gesicherter MS-Diagnose von 2014 bis 2019

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Anzahl der erwachsenen Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (untere Grenze) <sup>a</sup>	229.131	240.588	252.617	265.248	278.510	292.436
Anzahl der erwachsenen Patienten mit gesicherter MS-Diagnose (obere Grenze) <sup>a</sup>	233.807	245.497	257.772	270.661	284.194	298.404

a: Entwicklung der Patientenzahlen unter der Annahme eines jährlichen Anstiegs der MS-Prävalenz um 5 %.

### Anteil der Patienten mit SPMS

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit SPMS innerhalb der Population der erwachsenen Patienten mit MS-Diagnose wurden verschiedene Quellen herangezogen: Krankenkassendaten, Ergebnisse einer unsystematischen Literaturrecherche und Auswertungen zum deutschen MS-Register.

Die Auswertung von Krankenkassendaten wurde als ungeeignet bewertet, da die Angaben auf Basis der ICD10-Kodierung unplausible Ergebnisse liefert. Laut Weißbuch Multiple Sklerose liegt der Anteil der MS-Patienten mit einer G35.3-Kodierung (sekundär progrediente MS) bei nur 7 %, was weit unter den zu erwarteten Anteilen liegt (siehe hierzu auch die im nachfolgenden beschriebene Literaturrecherche). Der Anteil der Patienten mit nicht näher bezeichnetem Verlauf (G35.9) liegt hingegen bei 39 % (78). Dies lässt vermuten, dass ein relevanter Anteil der SPMS-Patienten nicht eindeutig kodiert wurde und eine Auswertung der Krankenkassendaten anhand der ICD10-Kodierung ein verzerrtes Bild liefert. Die Ermittlung des SPMS-Anteils auf Basis von Krankenkassendaten wurde daher nicht weiterverfolgt.

Eine unsystematische Literaturrecherche ergab eine Spannbreite von 13,5 bis 28,9 % für den Anteil von SPMS-Patienten (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil SPMS-Patienten

Quelle	Land	Datenbasis	MS-Fallzahl	Anteil SPMS
Laakso 2019 (79)	Finnland	Nationales Register	N = 8.722	<b>13,5 %</b>
Ozakbas 2019 (80)	Türkei	Lokale Kohorte	N = 1.067	21,4 %
Urru 2019 (81)	Italien	Regionale Kohorte	N = 5.677	16,3 %
Marangi 2018 (82)	Italien	Regionale Kohorte	N = 3.018	13,7 %
Shumilina 2017 (83)	Russland	Lokale Kohorte	N = 3.150	14 %
Manouchehrinia 2017 (44)	Schweden	Nationales Register	N = 12.703	<b>28,9 %</b>
Defer 2016 (84)	Frankreich	Europäisches Register	N = 18.412	19 %
Erikli 2012 (85)	Deutschland	Lokale Kohorte	N = 1.698	22,6 %
Rommer 2018 (86)	Deutschland	Nationales Register	N = 35.755	21,8 %

Das MS-Register wurde im Jahr 2001 durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG Bundesverband e. V.) eingerichtet mit dem Ziel, epidemiologische Daten zu sammeln, um ein besseres Verständnis zur Verteilung der verschiedenen Verlaufsformen der MS sowie zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland zu erhalten. Einer Publikation zu den Registerdaten mit einer Auswertung mit Stand Juni 2016 zufolge waren von 35.755 MS-Patienten 7.803 von einer SPMS betroffen (86). Der Anteil der SPMS-Patienten an der MS-Population lag demnach in Deutschland bei 21,8 %, was innerhalb der in der Literaturrecherche ermittelten Spanne liegt (Tabelle 3-4). Zur weiteren Berechnung werden die untere (13,5 %) und obere Grenze (28,9 %) der Spanne verwendet (Tabelle 3-4). Angewendet auf die geschätzte Zahl der erwachsenen MS-Patienten ergibt sich folgende Schätzung der Anzahl der Patienten mit SPMS in Deutschland:

Untere Grenze: Insgesamt wird von mindestens **39.479** erwachsenen GKV-Versicherten mit einer SPMS-Diagnose im Jahr 2019 ausgegangen.

Obere Grenze: Es wird von einer maximalen Zahl von **86.239** erwachsenen GKV-Versicherten mit einer SPMS-Diagnose im Jahr 2019 ausgegangen.

*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 die Angabe von Quellen.*

Wie zuvor beschrieben, ergibt sich laut Holstiege et al. ein Anstieg der MS-Prävalenz um 5 % pro Jahr (77). Die zuvor ermittelte Spanne des SPMS-Anteils innerhalb der MS-Erkrankten ist

jedoch sehr breit. Es wird daher angenommen, dass sich die tatsächliche SPMS-Prävalenz auch in den nächsten fünf Jahren innerhalb der für 2019 angenommenen Spanne bewegen wird (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz der SPMS innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Prävalenz <sup>a,b</sup>	54 – 118	54 – 118	54 – 118	54 – 118	54 – 118	54 – 118
a: Angaben pro 100.000 GKV-Versicherte. b: Berechnungsgrundlage untere Grenze: 39.479 Patienten / 72.781.000 GKV-Versicherte × 100.000; Berechnungsgrundlage obere Grenze: 86.239 Patienten / 72.781.000 GKV-Versicherte × 100.000 Hierbei wird angenommen, dass sich die GKV-Population strukturell nicht relevant von der Gesamtbevölkerung unterscheidet.						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Siponimod	<b>23.397</b> [Min: 14.694; Max: 32.100]	<b>21.058</b> [Min: 13.225; Max: 28.890]
Nach Subpopulationen		
<b>Subpopulation A</b> SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben	<b>13.992</b> [Min: 8.788; Max: 19.196]	<b>12.593</b> [Min: 7.909; Max: 17.276]
<b>Subpopulation B</b> SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe	<b>9.406</b> [Min: 5.907; Max: 12.904]	<b>8.465</b> [Min: 5.316; Max: 11.614]
a: Anzahl der Patienten in GKV und PKV (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 90,0 %).		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Siponimod ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität (51). Die Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit SPMS-Diagnose wurde in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Gemäß Zulassung kommt jedoch nur ein Teil der SPMS-Patienten für die Behandlung mit Siponimod infrage, nämlich diejenigen mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

Für die Nutzenbewertung wurde die Zielpopulation durch den G-BA in folgende Subpopulationen unterteilt:

- Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A).
- Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B).

Eine SPMS mit aufgesetzten Schüben ist nach obiger Definition immer als aktive Erkrankung einzustufen. Eine SPMS ohne aufgesetzte Schübe ist dann als aktiv einzustufen, wenn eine Krankheitsaktivität im MRT beobachtet werden kann.

Patienten mit einem bestimmten Polymorphismus des CYP2C9-Gens (\*3\*3) dürfen Siponimod nicht einnehmen. Der genaue Anteil der Patienten mit diesem Polymorphismus ist nicht bekannt. Er dürfte bei etwa 0,3 bis 0,4 % liegen (51). Wegen fehlender genauer Angaben und der geringen Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation wird der Anteil der Patienten mit dieser Kontraindikation in der weiteren Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Die ermittelten Patientenzahlen stellen daher eine geringfügige Überschätzung dar. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation von Siponimod wird im Folgenden beschrieben.

#### **Anteil der SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität**

Eine aktive Erkrankung gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet liegt vor, wenn die Erkrankung mit aufgesetzten Schüben einhergeht oder wenn bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe eine Krankheitsaktivität in der Bildgebung nachweisbar ist. Unter entzündlicher Aktivität laut Bildgebung werden Gd-anreichernde T1-Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen im MRT verstanden (siehe Abschnitt 3.2.1).

Der Anteil der Patienten mit Krankheitsaktivität gemäß dieser Kriterien wurde anhand der Daten des MS-Registers ermittelt (87). Das Ziel dieser Auswertung war ein explorativer Einblick zum Vergleich von Patienten mit einer aktiven bzw. inaktiven SPMS. Es wurden Datensätze von allen im MS-Register geführten SPMS-Patienten bis einschließlich November 2019 eingeschlossen, sofern Daten im Zeitraum von 2016 bis 2019 dokumentiert worden waren.

Zur Auswertung ist anzumerken, dass von 4.088 SPMS-Patienten im MS-Register nur für 1.685 Patienten Informationen zu MRT oder Schubaktivität zur letzten Visite vorliegen. Nur diese sind in die Auswertung eingegangen. Die Auswertung ist daher mit großer Unsicherheit behaftet, stellt aber die bestmögliche Schätzung zu dieser Fragestellung dar.

Von den 1.685 SPMS-Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, erfüllten 565 die Kriterien einer aktiven Erkrankung. Das entspricht 33,5 %. Bezogen auf die untere bzw. obere Grenze der Anzahl der SPMS-Patienten ergeben sich folgende Patientenzahlen für die gesamte Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet:

Untere Grenze: **13.225** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS mit Krankheitsaktivität im Jahr 2019 (rund 18 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

Obere Grenze: **28.890** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS mit Krankheitsaktivität im Jahr 2019 (rund 40 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

Die Zielpopulation wurde, wie zuvor beschrieben, in zwei Subpopulationen aufgeteilt, dies wird im Folgenden dargestellt.

#### **Anteil der SPMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)**

Angaben zum Anteil der Patienten mit aufgesetzten Schüben innerhalb der Population der SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität können ebenfalls den Auswertungen zum deutschen MS-Register entnommen werden. Von 565 SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität hatten 338 aufgesetzte Schübe (87). Dies entspricht einem Anteil von rund 59,8 %. Unter Anwendung auf die untere bzw. obere Grenze der Anzahl der SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität ergeben sich folgende Patientenzahlen für die Subpopulation A:

Untere Grenze: **7.909** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS mit aufgesetzten Schüben im Jahr 2019 (rund 11 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

Obere Grenze: **17.276** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS mit aufgesetzten Schüben im Jahr 2019 (rund 24 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

#### **Anteil der SPMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)**

Bei Patienten ohne aufgesetzte Schübe wird, wie oben beschrieben, von einer aktiven Erkrankung gesprochen, wenn eine Krankheitsaktivität in der Bildgebung (MRT) nachweisbar ist, also Gd-anreichernde T1-Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen zu sehen sind. Informationen zum Anteil innerhalb der Population der Patienten mit aktiver Erkrankung konnten ebenfalls aus dem MS-Register gewonnen werden (87). Von den 565 SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität zeigten 227 Patienten Aktivität in der Bildgebung ohne aufgesetzte Schübe. Das entspricht 40,2 %.

Unter Anwendung des Anteils auf die untere und obere Grenze der Anzahl der SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität ergeben sich folgende Patientenzahlen für die Subpopulation B:

Untere Grenze: **5.316** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS ohne aufgesetzte Schübe, aber mit Aktivität in der Bildgebung im Jahr 2019 (rund 7 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

Obere Grenze: **11.614** erwachsene GKV-Versicherte mit SPMS ohne aufgesetzte Schübe, aber mit Aktivität in der Bildgebung im Jahr 2019 (rund 16 erwachsene Personen je 100.000 GKV-Versicherte).

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation – Subpopulationen (GKV im Jahr 2019)

Population	Anteil	Untergrenze	Obergrenze	Mittel	Quelle
MS Gesamt, Erwachsene	100,0 %	292.436	298.404	295.420	MorbiRSA / Tiefgegliederte Diagnosedaten Hochrechnung
SPMS Gesamt	13,5 bis 28,9 %	39.479	86.239	62.859	Literatur- recherche
SPMS mit Krankheitsaktivität (gesamte Zielpopulation)	33,5 % der SPMS	13.225	28.890	21.058	MS-Register
Mit aufgesetzten Schüben ( <b>Subpopulation A</b> )	59,8 % der SPMS mit Krankheitsaktivität	7.909	17.276	12.593	MS-Register
Ohne aufgesetzte Schübe mit Aktivität in der Bildgebung ( <b>Subpopulation B</b> )	40,2 % der SPMS mit Krankheitsaktivität	5.316	11.614	8.465	MS-Register

Für Deutschland liegen keine Informationen zur Größe der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet vor. Die Größe der Zielpopulation wird aus öffentlich zugänglichen Quellen sowie einer nicht publizierten Sekundärdatenanalyse hergeleitet. Durch Angabe jeweils einer unteren und oberen Grenze der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wird die Unsicherheit der Schätzung quantifiziert. Die Ergebnisse der Berechnungen können jedoch lediglich als Schätzung der Zielpopulation interpretiert werden. Insbesondere ist anzumerken, dass eine auf dem ICD-10-Code basierende Ermittlung der Prävalenz auf Basis vertragsärztlicher Versorgungsdaten nicht der klinischen Realität entsprechen muss. Im ambulanten Bereich gibt es keine für Deutschland gültigen Kodierrichtlinien, sodass Inkonsistenzen in den Daten nicht ausgeschlossen werden können.

Die auf Basis der Daten des Bundesversicherungsamts hergeleiteten Angaben zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels geben ausschließlich Auskunft zur Anzahl der GKV-Patienten. Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation (GKV- und PKV-Patienten) muss daher auch die Anzahl der PKV-Patienten (inklusive Angabe der Unsicherheit) geschätzt werden. Im Jahresdurchschnitt 2018 waren in Deutschland rund 72.781.000 Personen GKV-versichert (aktuellste verfügbare Angabe) (88). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand gab es zum 30. Juni 2019 in Deutschland rund 83.073.100 Einwohner (89). Unter Verwendung dieser beiden Werte lässt sich damit der GKV-Anteil im Jahr 2019 bestimmen. Er beträgt 90,0 %.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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
Siponimod	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A)	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.	12.593 [Min: 7.909; Max: 17.276]
Siponimod	Erwachsene Patienten mit SPMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B)	Gering	8.465 [Min: 5.316; Max: 11.614]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Patientenspanne für die Subpopulation B. Für diese Population besteht ein geringer Zusatznutzen (siehe Modul 4). Für Subpopulation A wird kein Zusatznutzen beansprucht, da keine Evidenz für Siponimod mit einer der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegt.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben und ist als Excel-Datei dokumentiert (90).

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im

*Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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 sowie zur Prävalenz und Inzidenz der MS bzw. SPMS in den Datenbanken Embase und Medline sowie in der firmeneigenen Datenbank durchgeführt.

Zusätzlich wurde in den vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Daten zu den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Absatz 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2017 nach aktuellen Daten zur Erkrankungshäufigkeit gesucht. Zur Herleitung der Zielpopulation entsprechend des Anwendungsgebietes wurden weitere öffentlich zugängliche Quellen verwendet sowie die Ergebnisse einer noch nicht veröffentlichten Auswertung des MS-Registers.

Angaben zum Bevölkerungsstand wurden den veröffentlichten Daten 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. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat Rev Genet. 2008;9:516-26.
3. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011;476:214-9.

4. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(3):156-66.
5. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012;78:1728-35.
6. Baarnhielm M, Hedstrom AK, Kockum I, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1\*15. *Eur J Neurol*. 2012;19:955-62.
7. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:246-51.
8. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol*. 2000;47:831-5.
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, et al. Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1368-74.
11. 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.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
13. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):135-7.
14. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):67-75.
15. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, Durelli L, Ford C, Giovannoni G, Halper J, Harris C, Herbert J, Li D, Lincoln JA, Lisak R, Lublin FD, Lucchinetti CF, Moore W, Naismith RT, Oehninger C, Simon J, Sormani MP. Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course: A Report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *International journal of MS care*. 2012;14(3):105-14.
16. Miller DH. Multiple sclerosis: use of MRI in evaluating new therapies. *Semin Neurol*. 1998;18(3):317-25.
17. Casanova B, Coret F, Valero C, Landete L, Pascual A, Vilchez JJ. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Multiple sclerosis*. 2002;8(1):59-63.
18. Novartis. CBAF312A2304 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312 [Studienbericht]. 2018.
19. Bradl M, Lassmann H. Progressive multiple sclerosis. *Seminars in immunopathology*. 2009;31(4):455-65.

20. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(11):647-56.
21. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742-68.
22. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58.
23. Wiendl H, Kieseier BC. Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H, editors: Kohlhammer; 2010. 14-21; 76-97; 154-7 p.
24. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.
25. 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.
26. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(3):323-31.
27. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1082-91.
28. 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. *Archives of neurology*. 2009;66(9):1144-50.
29. 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. *Multiple sclerosis*. 2010;16(1):45-54.
30. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1351-6.
31. 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.
32. Sandi D, Zsiros V, Fuvesi J, Kincses ZT, Friczka-Nagy Z, Lencses G, Vecsei L, Bencsik K. Mortality in Hungarian patients with multiple sclerosis between 1993 and 2013. *J Neurol Sci*. 2016;367:329-32.
33. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev SE, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1457-9.
34. 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.
35. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-57.

36. Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB, New York State MSC. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2009;15(2):258-61.
37. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):187-94.
38. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2004;26(4):550-62.
39. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol*. 2019;10:261.
40. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G, Bazelier MT, de Vries F. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neurology*. 2012;79(18):1934-5.
41. Nilsagard Y, Gunn H, Freeman J, Hoang P, Lord S, Mazumder R, Cameron M. Falls in people with MS--an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. *Multiple sclerosis*. 2015;21(1):92-100.
42. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(3):538-45.
43. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
44. Manouchehrinia A, Beiki O, Hillert J. Clinical course of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Multiple sclerosis*. 2017;23(11):1488-95.
45. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918–26.
46. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(1):54-60.
47. McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. *PharmacoEconomics*. 2008;26(10):847-60.
48. Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Sandberg-Wollheim M, Sorensen PS, Myhr KM, Nordic Ssg. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2007;13(3):386-92.
49. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Neidhardt K, Lang M. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Multiple sclerosis*. 2012;18(2 Suppl):23-7.
50. 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.
51. Novartis. Fachinformation Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
52. Roche. Fachinformation Ocrevus (Stand: 06/2019). 2019.
53. MEDA Pharma. Fachinformation Ralenova (Stand: 10/2018). 2018.
54. Merck. Fachinformation Mavenclad (Stand: 07/2018). 2018.
55. Merck. Fachinformation Rebif (Stand: 09/2019). 2019.
56. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 09/2019). 2019.
57. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml (Stand: 09/2019). 2019.

58. Baxter. Fachinformation Endoxan (Stand: 01/2015). 2015.
59. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci.* 2013;328(1-2):9-18.
60. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells.* 2019;8(1).
61. Vermersch P, Gold R, Kappos L, Fox RJ, Bar-Or A, Cree B, Rouyrre N, Arnould S, Dahlke F, Karlsson G, Giovannoni G, editors. Siponimod delays the time to wheelchair in patients with SPMS: results from the EXPAND study (Abstract 158). *ECTRIMS; 2019; 11-13 September 2019, Stockholm/Sweden ECTRIMS Online Library.*
62. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F, European Study Group in Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology.* 2001;57(11):1969-75.
63. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004;63(10):1779-87.
64. European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet.* 1998;352(9139):1491-7.
65. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology.* 2004;63(10):1788-95.
66. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology.* 2001;56(11):1496-504.
67. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Soelberg Sorensen P. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(5):706-10.
68. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, Sandrock AW, Rudick RA, Simon JH, Simonian NA, Tsao EC, Whitaker JN. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002;59(5):679-87.
69. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di Pietrantonj C, Ebers G, Fredrikson S, Filippini G. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(4):420-6.
70. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, Investigators OC. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.
71. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J, Hicking C, Dangond F. Cladribine tablets added to IFN-beta in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(5):e477.
72. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. *DtschArzteblInt.* 2008;105(7):113-9.

73. Koch-Henriksen N SPS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520-32.
74. Bundesversicherungsamt.  
Anhang\_3\_Berechnungsergebnisse\_Krankheitsauswahl\_AJ2017.xlsx. 2016. Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
75. Destatis. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)2014, Erschienen am 12.11.2015. 2015. Abrufbar unter: [https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00018407/2120621147004\\_akt11012016.pdf](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00018407/2120621147004_akt11012016.pdf).
76. Stark W, Gaertner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2009;157(1):67-80.
77. 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. .
78. Kip M, Schönfelder T, Bleß HH. Weißbuch Multiple Sklerose. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2016.
79. Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H, Sarasoja T, Hartikainen P, Atula S, Tienari PJ, Soilu-Hanninen M. Multiple sclerosis in Finland 2018-Data from the national register. *Acta Neurol Scand.* 2019.
80. Ozakbas S, Cinar BP, Kahraman T, Multiple Sclerosis Research G. The 20-year history: Change of multiple sclerosis patient profile over 20 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:1-4.
81. Urru SA, Antonelli A, Sechi GM, Group MSW. Prevalence of multiple sclerosis in Sardinia: A systematic cross-sectional multi-source survey. *Multiple sclerosis.* 2019:1352458519828600.
82. Marangi A, FG, Forlivesi S., Gajofatto A., Vicenzi V., Calabrese M., Deotto L., Marchioretto F., Forgione A., Stenta G., Vianello M., Benedetti M.D., editor. Epidemiological features and persistence to disease modifying therapies in a population of multiple sclerosis patients from three provinces of veneto region. 15th Italian Congress of Neuroepidemiology; 2018; Italy: Neuroepidemiology.
83. Shumilina M. SAA, Evdoshenko E., editor. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saint Petersburg. 7th JointECTRIMS-ACTRIMS 2017; Paris, France: Multiple Sclerosis Journal. .
84. Defer G, DSJ, Clanet M., Bouee S., Courouve L., Longin J., Payet M., Jeandeleglise A.S., editor. Observational study on daily life practice in 15039 patient with multiple sclerosis in France. ISPOR 19th Annual European Congress; 2016; Austria: Value in Health. .
85. Erikli N, Hadjilou S, Poettgen J, Kilian D, Stellmann JP, Heesen C, editors. Multiple sclerosis in Hamburg, Germany-prevalence estimates for subgroups. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2012; Lyon France. : Multiple Sclerosis.
86. Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D, Flachenecker P, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pohlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Multiple sclerosis.* 2018:1352458518799580.
87. MS Research and Project Development gmbH (MSFP). Datenauswertung aus dem MS-Register von SPMS Patienten. Report. 2019.

88. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2019 [Zuletzt aktualisiert Juli 2019; abgerufen am 20.08.2019]; Abrufbar unter:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).

89. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2019. Abrufbar unter:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.

90. Novartis. Herleitung der Patientenzahlen (Excel-Datei). 2019.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3.2). 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 3-9: 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>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Siponimod (Mayzent <sup>®</sup> )	Subpopulationen A und B	1× täglich	365 <sup>b</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
IFN-beta 1a s. c. (Rebif <sup>®</sup> )	Subpopulation A	3× pro Woche	156	1
IFN-beta 1b s. c. (Extavia <sup>®</sup> /Betaferon <sup>®</sup> )	Subpopulation A	Alle 2 Tage	182,5	1
Ocrelizumab (Ocrevus <sup>®</sup> )	Subpopulation A	Alle 6 Monate	2 <sup>c</sup>	1
Best Supportive Care	Subpopulation B	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>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.</p> <p>a: Die Dauer je Behandlung in Tagen wurde auf volle Werte ohne Nachkommastelle gerundet. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten in den nachfolgenden Tabellen erfolgte mit nicht gerundeten Werten.</p> <p>b: Die Behandlung mit Siponimod beginnt mit einer Aufitrationsphase von fünf Tagen (Tage 1 und 2: 0,25 mg; Tag 3: 0,50 mg; Tag 4: 0,75 mg; Tag 5: 1,25 mg; ab Tag 6: volle Dosis von 2 mg). Für diese Phase steht Siponimod in einem Titrationspack mit einer Dosis von 0,25 mg je Filmtablette zur Verfügung. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird diese Aufitrationsphase nicht berücksichtigt, da der Einfluss auf die Gesamtkosten gering ist. Für Patienten mit reduzierter Aktivität des CYP2C9-Enzyms (CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp) beträgt die Erhaltungsdosis 1 mg. Etwa 10 bis 15 % der Bevölkerung besitzen einen der genannten Genotypen (1).</p> <p>c: Eine Behandlung besteht aus einer intravenösen Einmalinfusion von 600 mg Ocrelizumab. Die Initialdosis wird auf zwei Infusionen im Abstand von zwei Wochen aufgeteilt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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. Die Behandlung mit Siponimod (Mayzent®) beginnt mit einer Aufitrationsphase von fünf Tagen (Tage 1 und 2: je 0,25 mg; Tag 3: 0,50 mg; Tag 4: 0,75 mg; Tag 5: 1,25 mg; ab Tag 6: volle Dosis von 2 mg). Für diese Phase steht Siponimod in einem Titrationspack mit einer Dosis von 0,25 mg je Filmlinientablette zur Verfügung. Als Erhaltungsdosis wird die einmal tägliche Einnahme einer Filmlinientablette zu 2 mg empfohlen (1). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die Aufitrationsphase nicht berücksichtigt, da der Einfluss auf die Gesamtkosten gering ist. Für Patienten mit reduzierter Aktivität des CYP2C9-Enzyms (CYP2C9\*2\*3- oder -\*1\*3-Genotyp) beträgt die Erhaltungsdosis 1 mg. Etwa 10 bis 15 % der Bevölkerung besitzen einen der genannten Genotypen (1). Da der Anteil der Patienten, die eine reduzierte Dosis erhalten, gering und nicht exakt ermittelbar ist, werden die Jahrestherapiekosten auf Basis der Erhaltungsdosis von 2 mg berechnet.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Subpopulation A gelten folgende Behandlungsempfehlungen: Für Interferon-beta 1a s. c. (Rebif®) wird eine subkutane Injektion von 44 µg dreimal in der Woche empfohlen. Eine Injektion von 22 µg wird nur für Patienten empfohlen, die die höhere Dosierung nicht vertragen. Diese Dosierung wird daher in der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt (2). Für Interferon-beta 1b s. c. (Extavia® bzw. Betaferon®) wird eine subkutane Injektion zu 250 µg jeden zweiten Tag empfohlen (3, 4). Für Ocrelizumab (Ocrevus®) wird eine Initialdosis von 600 mg in Form von zwei getrennten intravenösen Infusionen zu je 300 mg im Abstand von zwei Wochen gegeben. Folgedosen werden als intravenöse Einmalinfusionen zu 600 mg alle sechs Monate verabreicht (5).

Best Supportive Care (BSC), die zweckmäßige Vergleichstherapie der Subpopulation B, wird als die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Therapie und damit auch der Behandlungsmodus sind daher patientenindividuell unterschiedlich.

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 Dauer der Behandlung in Tagen wurde 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 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	1 × täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	3 × pro Woche	156
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Alle 2 Tage	182,5
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Alle 6 Monate	2
Best Supportive Care	Subpopulation B	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<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 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-11: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	365	2 mg	365 × 2 mg (730 mg) bzw. 365 × 1 mg (365 mg) bei reduzierter CYP2C9-Enzymaktivität. Amtliche DDD noch nicht festgelegt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	156	44 µg	156 × 44 µg; (6,88 mg); entspricht 365 DDD zu 18,86 µg.
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	182,5	250 µg	182,5 × 250 µg (45,63 mg); entspricht 365 DDD zu 4 Mio. Einheiten (125 µg).
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	2	600 mg	2 × 600 mg (1.200 mg); entspricht 365 DDD zu 3,29 mg.
Best Supportive Care	Subpopulation B	Patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurden über die Zahl der Behandlungstage und den jeweiligen Verbrauch pro Gabe ermittelt. Grundlage waren die Angaben der jeweiligen Fachinformationen. Angaben zu den amtlichen DDDs wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 entnommen (6).

Die definierte Tagesdosis für Siponimod wird mit 2 mg angegeben. Aufgrund der kontinuierlichen einmal täglichen Einnahme beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (730 mg). Für Patienten mit reduzierter Aktivität des CYP2C9-Enzyms (CYP2C9\*2\*3- oder \*1\*3-Genotyp) beträgt die Erhaltungsdosis 1 mg. Etwa 10 bis 15 % der Bevölkerung besitzen einen der beiden genannten Genotypen (1).

Die DDD für Interferon-beta 1a s. c. wird mit 18,86 µg parenteral angegeben. Bei einer Dosierung von 44 µg dreimal wöchentlich liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 365 DDD (6,88 mg). Für Interferon-beta 1b s. c. wird die DDD mit vier Millionen Einheiten angegeben, das entspricht 125 µg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD (45,63 mg) ergibt sich darüber aus einer Gabe von 250 µg alle zwei Tage.

Ocrelizumab wird alle sechs Monate in einer Dosierung von 600 mg verabreicht, die DDD wird mit 3,29 mg angegeben, der Jahresverbrauch liegt also demnach bei 365 DDD (1.200 mg).

Eine detaillierte Darstellung des Jahresverbrauchs der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Subpopulation B ist nicht möglich, da Best Supportive Care (BSC) und demnach auch der Jahresverbrauch patientenindividuell sehr unterschiedlich sind.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Siponimod 2 mg 28 Filmtabletten PZN 15227471	2.324,93	2.193,66 [1,77 <sup>a</sup> ; 129,50 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Siponimod 0,25 mg 12 Filmtabletten (Titrationspack) PZN 15227459	428,72	403,82 [1,77 <sup>a</sup> ; 23,13 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Siponimod 0,25 mg 84 Filmtabletten PZN 16060085	1.758,03	1.659,13 [1,77 <sup>a</sup> ; 97,13 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>		
IFN-beta 1a s. c. 22 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Patrone (4 Stück) PZN 5352755	1.614,26	1.456,98 [1,77 <sup>a</sup> ; 88,91 <sup>b</sup> ; 66,60 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 22 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Patrone (12 Stück) PZN 11597596	4.728,02	4.259,73 [1,77 <sup>a</sup> ; 266,74 <sup>b</sup> ; 199,78 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 22 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (12 Stück) PZN 8914604	1.572,66	1.419,54 [1,77 <sup>a</sup> ; 86,54 <sup>b</sup> ; 64,81 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 22 µg (Rebif®) Injektionslösung in einem Fertigpen (12 Stück) PZN 7777192	1.614,26	1.442,09 [1,77 <sup>a</sup> ; 88,91 <sup>b</sup> ; 81,49 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
IFN-beta 1a s. c. 22 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (36 Stück) PZN 013924987	4.603,23	4.147,40 [1,77 <sup>a</sup> ; 259,61 <sup>b</sup> ; 194,45 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 44 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Patrone (4 Stück) PZN 5352761	1.972,62	1.779,55 [1,77 <sup>a</sup> ; 109,38 <sup>b</sup> ; 81,92 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 44 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Patrone (12 Stück) PZN 6575871	5.803,09	5.227,41 [1,77 <sup>a</sup> ; 328,14 <sup>b</sup> ; 245,77 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 44 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (12 Stück) PZN 101936	1.931,00	1.742,08 [1,77 <sup>a</sup> ; 107,00 <sup>b</sup> ; 80,15 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 44 µg (Rebif®) Injektionslösung in einem Fertigpen (12 Stück) PZN 7777217	1.972,62	1.764,65 [1,77 <sup>a</sup> ; 109,38 <sup>b</sup> ; 96,82 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1a s. c. 44 µg (Rebif®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (36 Stück) PZN 013924993	5.678,26	5.115,05 [1,77 <sup>a</sup> ; 321,01 <sup>b</sup> ; 240,43 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (15 Stück) PZN 7012992	1.470,99	1.379,51 [1,77 <sup>a</sup> ; 69,29 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 20,42 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (42 Stück) PZN 5900435	3.936,57	3.688,95 [1,77 <sup>a</sup> ; 189,89 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 55,96 <sup>d</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (45 Stück) PZN 9013174	4.213,66	4.008,43 [1,77 <sup>a</sup> ; 203,46 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (12 Stück) PZN 89833	1.311,02	1.237,28 [1,77 <sup>a</sup> ; 71,97 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (42 Stück) PZN 3888977	4.471,75	4.253,89 [1,77 <sup>a</sup> ; 216,09 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
IFN-beta 1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (14 Stück) PZN 3415859	1.569,71	1.493,91 [1,77 <sup>a</sup> ; 74,03 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Ocrelizumab 300 mg (Ocrevus®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung PZN 11688732	6.339,09	6.337,32 [1,77 <sup>a</sup> ; 0 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ; 0 <sup>d</sup> ]
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
<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 7 % 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 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).</p> <p>d: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, sogenannter Generikaabschlag.</p>		



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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: 15. Januar 2020) (7).

Für das zu bewertende Arzneimittel Siponimod ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-12 aufgelisteten Darreichungsformen und Packungsgrößen wie angegeben.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Interferon-beta 1a s. c. 44 µg bzw. 22 µg (Rebif®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-12 aufgelisteten Darreichungsformen und Packungsgrößen wie angegeben. Die wirtschaftlichste Variante für IFN-beta 1a s. c. ist Rebif® mit 36 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.115,05).

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon-beta 1b s. c. 250 µg (Betaferon® bzw. Extavia®) errechnen sich wie in Tabelle 3-12 angegeben. Die wirtschaftlichste Variante für IFN-beta 1b s. c. ist Extavia® mit 42 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.688,95).

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ocrelizumab (Ocrevus®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich wie angegeben (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 6.337,32).

Die als Best Supportive Care angewendeten Behandlungen und Maßnahmen sind patientenindividuell unterschiedlich. Sie beinhaltet laut Leitlinie der DGN zur Therapie der MS sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie oder psychologische Therapie. Sie dienen der Wiederherstellung, Verbesserung oder Stabilisierung der symptombedingt eingeschränkten funktionellen Fähigkeiten der Patienten. Die DGN-Leitlinie nennt als besonders einschränkende und im Krankheitsverlauf häufige Symptome der MS die Spastik, Muskelschwäche, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, Einschränkungen der Blasen-, Darm- und sexuellen Funktionen, Ataxie und Tremor, kognitive Störungen, Fatigue, Depression sowie Dysphagie und Dysarthrie. Je nach Ausprägung können eine stationäre Akutbehandlung, eine stationäre oder ambulante Rehabilitation oder ambulante Einzelbehandlungen nötig werden (8). Tabelle 3-13 gibt eine Übersicht der möglichen Maßnahmen basierend auf Empfehlungen der DGN-Leitlinie, des Weißbuchs Multiple Sklerose und einer Veröffentlichung der MSTKG (8-10). Die Kosten der Best Supportive Care können nicht ermittelt werden, da die Zusammenstellung der tatsächlich angewendeten Maßnahmen patientenindividuell sehr unterschiedlich ausfällt.

Tabelle 3-13: Übersicht der als Best Supportive Care angewendeten Therapien und Maßnahmen

Therapie	Anwendung
Multimodale stationäre Rehabilitation	kombinierte Anwendung verschiedener Interventionen; Programme mit niedriger Intensität, jedoch längerer Dauer bewirken einen Zugewinn an Lebensqualität; Physiotherapie, Ergotherapie, allgemeine Bewegungstherapie, Sport- und Trainingstherapie, Sprach- bzw. Sprechtherapie, Entspannungstherapien, Techniken zur Krankheitsbewältigung und die Schulung und Information sowie Vorbereitung auf ein möglichst selbständiges Leben.
<b>Therapie der Spastik</b>	
Physiotherapie	- aktive Therapien: motorgetriebene Fahrräder zur Durchführung von Bewegungen der Beine oder der Arme, Laufbandtraining mit partieller Körpergewichtsentlastung.
	- passive Therapien: insbesondere die Applikation von Kälte mittels einer Eisbehandlung, in eher seltenen Fällen der Einsatz dynamischer oder statischer Schienen sowie die Benutzung von Airsplints, eine spezielle Lagerung zur Dehnung spastischer Muskeln (z. B. „Stufenbettlagerung“, ggf. – nach Erprobung– Verordnung eines elektrisch bis 90° verstellbaren Betteinsatzes).
	- Bobath, Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation (PNF) oder Vojta.
	- Aerobes Fitnessstraining.
Medikamentöse Therapie	- Baclofen
	- Tizanidin
	- Gabapentin ( <i>off-label</i> )
	- Extrakt aus Cannabis Sativa
	- Fampridin
	- Benzodiazepine
	- Memantine
	- Dantrolen
	- Tolperison
- Cannabis-Präparate	
Invasive Therapiemaßnahmen	- Botulinum-Toxin A
	- intrathekales Baclofen
	- intrathekale Gabe von Triamcinolon-Acetonid-Kristallsuspension (Volcon A®).
<b>Therapie von Ataxie und Tremor</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- physikalische Therapie, Physiotherapie und Ergotherapie.
Medikamentöse Therapie	- Topiramate
	- Betarezeptorenblocker (z.B. Propranolol)

	- Oxitriptan
	- Odandentron
	- Clonazepam
	- Isoniazid
	- Antiepilektika (Primidon, Gabapentin, Carbamazepin)
Invasive Verfahren	- Tiefenhirnstimulation
<b>Therapie der Fatigue</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- aerobes Ausdauertraining auf dem Ergometer oder Laufband.
	- kognitive Verhaltenstherapie.
	- multimodale, strukturierte mehrwöchige Rehabilitationsmaßnahmen (einschließlich Physio-, Ergo- und Milieuthherapie).
	- Kühlung des Körpers oder der Gliedmaßen durch Kühlelemente, kühle Bäder oder externe Klimatisierung.
	- Vermittlung von Energieeffizienz-Strategien oder Hilfsmittelschulungen.
Medikamentöse Therapie	- Amantadin
	- 4-Aminopyridin, 3,4-Diaminopyridin
	- Pemolin
	- Modafinil
	- Acetylsalicylsäure 1300 mg
<b>Therapie kognitiver Störungen</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- Vermittlung von Kompensationsstrategien und begleitende Psychotherapie
<b>Therapie von Blasenstörungen</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- Beckenbodentraining mit und ohne Elektrostimulation.
	- EMG-Biofeedbackverfahren.
	- Verhaltenshinweise, Beratung und Blasen- sowie Toilettentraining.
	- Elektrostimulation.
Medikamentöse Therapie	- Anticholinergika (Oxybutynin, Tolterodin, Trospiumchlorid, Solifenacin, Darifenacin, Fesoterodin, Propiverin)
	- Phenoxybenzamin
	- Methenamin, Methionin oder Cranberry-Präparate
	- Desmopressin als nasales Spray
	- Botulinum-Toxin A
Invasive Therapien	- sakrale invasive Neuromodulation
	- rekonstruktive operative Verfahren
	- intermittierende Selbstkatheterisierung

	- transurethrale Dauerableitung
<b>Depression</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- Gesprächstherapie - Psychotherapie (z. B. kognitive Verhaltenstherapie)
Medikamentöse Therapie	- trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, kombinierten/isolierten Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern, MAO-A-Inhibitoren
<b>Neuropathischer Schmerz</b>	
Medikamentöse Therapie	- Antidepressiva - Opioide
<b>Schmerzen</b>	
Medikamentöse Therapie	- hochdosierte Kortikoidinfusion - Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Antidepressiva) - Lamotrigin - Cannabinoide - Topiramate, Amantadin, Gabapentin - Amitriptylin - Carbamazepin - Morphin
Nicht medikamentöse Therapie	- mehrfache Anwendung eines absteigend gepolten Stangerbads bei gleichzeitiger Behandlung der betroffenen Hautareale mit einer als Kathode geschalteten Bürste; sechs Behandlungen (je 15 min) zur Verringerung von Schmerzintensität und Behinderung durch die Dysästhesien.  - intensive Physio- und Ergotherapie. - Krankengymnastik - individuelle supervidierte Übungsbehandlung - Manualtherapie mit spinaler Mobilisation. - Ultraschallbehandlung - Massagen, ggf. Akkupunkturmassage - transkutane elektrische Nervenstimulation - Hilfsmittel
<b>Darmfunktionsstörungen</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- Biofeedbacktraining - Physiotherapie (Stehständer, fremdkraftbetriebener Beintrainer, Kolonmassage) - Beckenbodengymnastik
Medikamentöse Therapie	- Lactulose oder Macrogol - Glyzerinzäpfchen

<b>Störungen der Sexualität</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- kognitive Verhaltenstherapie
Medikamentöse Therapie	- Sildenafil
	- Apomorphin
	- Vardenafil oder Tadalafil
	- Yohimbin
	- Hormonpräparate (Tibolon, östrogenhaltige Salben)
Hilfsmittel, invasive/operative Therapiemaßnahmen	- Vakuumpumpen
	- Penisprothesen
	- Schwellkörper-, Autoinjektions-Therapie mit Prostaglandinen (Alprostadil) und auch dessen transurethrale Applikation
<b>Paroxysmale Störungen</b>	
Medikamentöse Therapie	- Carbamazepin
	- Gabapentin
	- Lamotrigin
	- Phenyton
	- Topimaral
	- Valproat
Operative Therapie	- Thermokoagulation und Glyzerolinstalation ins Cavum Meckeli
	- mikrovaskuläre Dekompression
	- Radiochirurgie
<b>Augenbewegungsstörungen</b>	
Medikamentöse Therapie	- intravenöse Steroidtherapie
	- Memantine
	- Gabapentin
	- Baclofen
<b>Dysarthrie und Dysphonie</b>	
Nicht medikamentöse Therapie	- Sprechtherapie
	- Verordnung von Kommunikationshilfen
	- funktionelle Therapie (Schlucktherapie)
Invasive Maßnahmen	- perkutane endoskopische Gastrostomie
	- transnasale Magensonde
<b>Epileptische Anfälle</b>	
Medikamentöse Therapie	- Beginn einer antikonvulsiven Therapie nach dem ersten epileptischen Anfall

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 Fachinformation 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 3.2). 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Einmalig drei bis vier Monate nach Therapiebeginn	1
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Großes Blutbild	Einmalig vor Therapiebeginn und regelmäßig während der Behandlung	4
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	Einmalig vor Therapiebeginn	1

Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Genotypisierung auf CYP2C9-Polymorphismus	Einmalig vor Therapiebeginn	1
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Blutdruckkontrollen	Regelmäßig während der Behandlung	4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	Großes Blutbild	Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen.	4
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen.	4
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Einmalig vor Therapiebeginn	1
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Großes Blutbild	Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen.	4
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen.	4
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	Vor Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen.	4
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Bestimmung des Hepatitis-B-Status	Einmalig vor Therapiebeginn	1
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Prämedikation Methylprednisolon 100 mg i. v.	Vor jeder Behandlung	2
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Prämedikation Antihistaminikum	Vor jeder Behandlung	2
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Herstellung der Infusion	Vor jeder Behandlung	2
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Verabreichung der Infusion	Bei jeder Behandlung	2
a: Es werden nur die Leistungen berücksichtigt, die regelhaft für alle Patienten anfallen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Mayzent® (1) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Rebif®, Extavia®, Betaferon® und Ocrevus® (2-4) entnommen. Einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur zu Therapiebeginn oder davor durchgeführt. Diese sind in Tabelle 3-14 auch berücksichtigt und gehen in die Berechnung der GKV-Zusatzkosten mit ein. In den folgenden Behandlungsjahren entfallen die zu Therapiebeginn durchzuführenden Leistungen, sodass die GKV-Zusatzkosten entsprechend niedriger ausfallen. Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten anfallen.

### **Siponimod**

Entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels müssen alle Patienten vor Behandlungsbeginn auf vorhandene CYP2C9-Polymorphismen genotypisiert werden. Für Patienten mit CYP2C9\*2\*3- bzw. \*1\*3-Genotyp ist eine niedrigere Erhaltungsdosis von 1 mg empfohlen. Patienten mit CYP2C9\*3\*3-Genotyp dürfen Siponimod nicht anwenden.

Vor Therapiebeginn mit Siponimod sollten ein aktuelles großes Blutbild sowie aktuelle Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein (das heißt nicht älter als sechs Monate). Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbilds regelmäßig während der Behandlung durchzuführen. Des Weiteren wird empfohlen, bei allen Patienten drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung zur frühzeitigen Diagnose eines Makulaödems durchzuführen. Es wird zusätzlich empfohlen, bei Patienten mit Diabetes mellitus, anamnestisch bekannter Uveitis oder zugrunde liegender / gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Vor Beginn einer Therapie mit Siponimod sollten Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Siponimod eine vollständige VZV-Impfung erfolgen; der Behandlungsbeginn mit Siponimod 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 Varizella-Zoster-Virus nachgewiesen werden, sodass von der Notwendigkeit einer Impfung bei 5 % der Zielpopulation ausgegangen werden kann (11). Zur Vorbeugung einer primären Windpockenerkrankung wird die Verwendung von Varilrix® oder Varivax® als zweimalige subkutane Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen empfohlen (12).

Patienten mit einer Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 55 Schläge pro Minute), anamnestisch bekannten AV-Blockierungen ersten oder zweiten Grades (Mobitz I) oder anamnestisch bekanntem Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II) sollten während der



ersten sechs Stunden auf Anzeichen einer Bradykardie überwacht werden. Ein Elektrokardiogramm (EKG) zu Beginn und nach sechs Stunden nach Beginn der Therapie wird für diese Patienten empfohlen.

Der Blutdruck sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Für Patientinnen im gebärfähigen Alter wird die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode empfohlen. Bei Behandlungsbeginn muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.

### **Interferon-beta 1a s. c.**

Während der Behandlung mit Interferon-beta 1a s. c. wird eine Überwachung des Blutbildes empfohlen. Mangels konkreter Angaben zur Frequenz wird hierbei von jeweils vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Weiter wird vor Therapiebeginn sowie nach einem Monat, nach drei und sechs Monaten sowie danach in regelmäßigen Abständen ein Leberfunktionstest empfohlen. Es wird ebenso von einer Untersuchungsfrequenz von viermal pro Jahr ausgegangen.

Bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen. Zugrunde gelegt wird die Bestimmung des TSH-Wertes zweimal pro Jahr.

### **Interferon-beta 1b s. c.**

Während der Behandlung mit Interferon-beta 1b s. c. wird eine Überwachung des Gesamtblutbilds, der chemischen Blutwerte sowie der Leberfunktion empfohlen. Mangels konkreter Angaben zur Frequenz wird hierbei von jeweils vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Zu Beginn der Behandlung soll eine kardiologische Kontrolluntersuchung erfolgen.

Bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung wird eine regelmäßige Kontrolle der Funktion empfohlen. Zugrunde gelegt wird die Bestimmung des TSH-Wertes zweimal pro Jahr.

### **Ocrelizumab**

Bei der Behandlung mit Ocrelizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf Hepatitis-B-Infektionen an. Zur Ermittlung der Kosten wird in Anlehnung an den Beschluss über die Nutzenbewertung zu Ocrelizumab eine serologische Stufendiagnostik zugrunde gelegt. Diese besteht aus der initialen Untersuchung des HBs-Antigens und von Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist das HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen (13).

Laut Fachinformation müssen zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen außerdem vor jeder Ocrelizumab-Infusion Prämedikationen mit 100 mg intravenösem Methylprednisolon (circa 30 Minuten vorher) sowie mit einem Antihistaminikum (circa 30 bis 60 Minuten vorher) erfolgen. Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum wird in der Fachinformation nicht

weiter konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten im Beschluss zur Nutzenbewertung zu Ocrelizumab nicht beziffert wurden (13).

Für die Zubereitung der Infusionslösung fallen weitere Kosten an, ebenso wie für die Verabreichung bzw. die Beobachtung während der Infusionsdauer, die laut Fachinformation etwa 3,5 Stunden betragen soll.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung. Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. (GOP 06211: 129 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig.	14,17
Großes Blutbild. Mechanisierter vollständiger Blutstatus. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122), je Untersuchung.	1,10
Leberfunktionstest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GPT (GOP 32070), je Untersuchung;</li> <li>• GOT (GOP 32069), je Untersuchung;</li> <li>• Bilirubin gesamt (GOP 32058), je Untersuchung.</li> </ul>	Σ 0,75 0,25 0,25 0,25
Genotypisierung auf CYP2C9-Polymorphismus (GOP noch nicht bekannt; 308,50€ wird als Näherung zur Berechnung die GOP 32865 zur Genotypisierung auf CYP2D6-Metabolisierungsstatus herangezogen)	Näherungswert: <b>308,50</b> (genaue Kosten nicht bekannt, da noch keine GOP verfügbar, Näherung der Kosten durch GOP 32865)
Blutdruckmessung, enthalten in der Grundpauschale (GOP 16211)	0,00
Kardiologische Kontrolluntersuchung. Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr. (GOP 13541: 207 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig.	22,74

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Chemische Blutwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalium (GOP 32081), je Untersuchung;</li> <li>• Calcium (GOP 32082), je Untersuchung;</li> <li>• Natrium (GOP 32083), je Untersuchung;</li> <li>• Chlorid (GOP 32084), je Untersuchung;</li> <li>• Magnesium (GOP 32248), je Untersuchung.</li> </ul>	$\Sigma$ 2,40 0,25 0,25 0,25 0,25 1,40
Hepatitis-B-Status <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBs-Antigen (GOP 32781);</li> <li>• anti-HBs-Antikörper (GOP 32617);</li> <li>• anti-HBc-Antikörper (GOP 32614);</li> <li>• HBV-DNA (GOP 32823)<sup>b</sup>.</li> </ul>	$\Sigma$ 106,40 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,50</li> <li>• 5,50</li> <li>• 5,90</li> <li>• 89,50</li> </ul>
Prämedikation Methylprednisolon 100 mg i. v. (z. B. Metypred <sup>®</sup> 125mg Galen, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St. mit AVP i. H. v. 22,73 Euro und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten i. H. v. 4,28 Euro)	18,45 <sup>c</sup>
Prämedikation Antihistaminikum: Diphenhydramin 50 mg (z. B. Abopretten <sup>®</sup> , 20 St.).	4,38 (Festbetrag)
Infusion i. v. (gemäß Hilfstaxe).	71,00
Praxismedizinische Betreuung für die Dauer der Infusion (GOP 01510; 502 Punkte)	55,16
a: Nur Leistungen, die regelhaft für alle Patienten anfallen. b: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv ausfallen. c: Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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. Januar 2020 (14). Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (14) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,9871 Cent je Punkt für das Jahr 2020 (15). 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.

Angaben zu den Kosten für die Prämedikation mit Methylprednisolon i. v. (Metypred® 125mg Galen, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St.) und für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum (Diphenhydramin 50 mg (z. B. Abopretten®, 20 St.) wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020) (7) entnommen.

Die Kosten für die Infusion von Ocrelizumab 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 (13).

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<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>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	14,17
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Großes Blutbild	4,40
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	0,75
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Blutdruckmessungen	0,00
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	Genotypisierung auf CYP2C9-Polymorphismen	308,50
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>			
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	Großes Blutbild	4,40
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	3,00
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Kardiologische Kontrolluntersuchung	22,74
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Großes Blutbild	4,40
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Leberfunktionstest (Transaminasen und Bilirubin)	3,00
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/Betaferon®)	Subpopulation A	Chemische Blutwerte (Elektrolyte)	9,60
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Bestimmung des Hepatitis-B-Status	106,40
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Prämedikation Methylprednisolon 100 mg i. v.	36,90
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Prämedikation Antihistaminikum	8,76
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Herstellung der Infusion	142,00

Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	Praxismedizinische Betreuung	108,66
a: Nur Leistungen, die regelhaft für alle Patienten anfallen.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro <sup>e</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>e</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Siponimod (Mayzent®)	Subpopulationen A und B	28.595,93 <sup>a</sup>	327,82	Keine	28.923,75
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
IFN-beta 1a s. c. (Rebif®)	Subpopulation A	22.226,11 <sup>b</sup>	7,40	Keine	22.233,51
IFN-beta 1b s. c. (Extavia®/ Betaferon®)	Subpopulation A	16.029,37 <sup>c</sup>	39,74	Keine	16.069,11
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Subpopulation A	25.349,28 <sup>d</sup>	262,38	142,00	25.753,66
Best Supportive Care	Subpopulation B	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Arzneimittelkosten für Siponimod, berechnet basierend auf einer Packung Mayzent® mit 28 Filmtabletten (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 2.193,66).					
b: Arzneimittelkosten für IFN-beta 1a s. c., berechnet basierend auf einer Packung Rebif® mit 36 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.115,05).					

c: Arzneimittelkosten für IFN-beta 1b s. c., berechnet basierend auf einer Packung Extavia® mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung zu 42 Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 3.688,95).

d: Arzneimittelkosten für Ocrelizumab, berechnet basierend auf einer Packung Ocrevus® mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu einem Stück (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 6.337,32).

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 hier nicht berücksichtigt.

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (16).

### 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 SPMS mit Krankheitsaktivität standen für Patienten mit aufgesetzten Schüben (Subpopulation A) bis dato nur Interferon-beta 1a s. c., Interferon-beta 1b s. c. und Ocrelizumab zur Verfügung. Für Patienten ohne aufgesetzte Schübe (Subpopulation B) gibt es bis dato keine zugelassene krankheitsmodifizierende Medikation.

Ältere Daten des MS-Registers (vor Zulassung von Ocrelizumab erhoben) zeigen, dass knapp 20 % der SPMS-Patienten mit aufgesetzten Schüben keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben. Etwa zwei Drittel der behandelten Patienten hatten die Therapie mindestens einmal gewechselt (17). Daraus lässt sich schließen, dass ein Großteil der Patienten mit den damals verfügbaren Optionen nicht adäquat behandelt werden konnte. Unter Berücksichtigung der bisherigen Versorgungssituation und des durch die Zulassung von Ocrelizumab veränderten Marktes wird angenommen, dass der Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets in der Subpopulation A bei rund 50 % liegen wird.

Für Patienten ohne aufgesetzte Schübe zeigt das MS-Register einen Anteil nicht krankheitsmodifizierend behandelter Patienten von etwa einem Drittel. Von den behandelten Patienten hatten auch etwa zwei Drittel mindestens einmal die Behandlung gewechselt (17). Ein beträchtlicher Anteil an Patienten war demnach nicht oder nicht ausreichend behandelt. Da

Siponimod für diese Patienten zudem die erste zugelassene Behandlungsoption darstellt, wird der Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets in der Subpopulation B auf etwa 75 % geschätzt.

### **Patientengruppen mit Kontraindikation**

Als Kontraindikationen nennt die Fachinformation von Siponimod:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnüsse, Soja oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.
- Immundefizienzsyndrom.
- Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klasse-III/IV hatten.
- Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block 3. Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen.
- Patienten, die homozygot für das CYP2C9\*3-Allel sind (CYP2C9\*3\*3-Genotyp; langsame Metabolisierer).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Es liegen keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen bei SPMS-Patienten vor.

Außerdem dürfen Patienten mit einem CYP2C9\*3\*3-Polymorphismus Siponimod nicht anwenden. Genaue Angaben zur Häufigkeit dieses Polymorphismus gibt es nicht, es wird davon ausgegangen, dass dies etwa 0,3 bis 0,4 % der Bevölkerung betrifft (1).

### **Therapieabbrüche**

Die Therapieabbruchrate lag unter Siponimod in der Studie EXPAND unter 20 % über die gesamte Studiendauer (18).

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Die Behandlung erfolgt üblicherweise überwiegend ambulant. Eine Differenzierung ist daher nicht notwendig.



*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.*

Für die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich keine Änderungen. Es fallen aber voraussichtlich nur für etwa 50 % (Subpopulation A) bzw. 75 % (Subpopulation B) der Zielpopulation tatsächlich Arzneimittelkosten und GKV-Zusatzleistungen an.

Bis zu 20 % der zunächst mit Siponimod behandelten Patienten werden möglicherweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres die Therapie abbrechen. Je nach Zeitpunkt des Abbruchs reduzieren sich für diese Patienten die Therapiekosten im Behandlungsjahr entsprechend um die nicht mehr anfallenden Arzneimittelkosten in den Monaten nach Abbruch. Für die GKV-Zusatzleistungen sind hier keine Änderungen zu erwarten, da diese nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen.

### **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 Informationen der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurückgegriffen (6).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 15. Januar 2020) (7).

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. Januar 2020 entnommen (14).

### 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 3.3.6 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 Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
2. Merck. Fachinformation Rebif (Stand: 09/2019). 2019.
3. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 09/2019). 2019.
4. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml (Stand: 09/2019). 2019.
5. Roche. Fachinformation Ocrevus (Stand: 06/2019). 2019.
6. 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 2019. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI); 2019.
7. Lauer-Taxe. Arzneimittelpreise - Stand 15.01.2020. 2020.
8. 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).
9. Kip M, Schönfelder T, Bleß HH. Weißbuch Multiple Sklerose. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2016.
10. Henze T, Pette M, Rieckmann P. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt. 2004;75(S1).
11. 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).
12. 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.
13. 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.

14. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 1. Quartal 2020. 2020. Abruflbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf).

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beschluss des Bewertungsausschusses gemäß § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 447. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2020 mit Wirkung zum 31. August 2019. 2019.

16. Novartis. Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei). 2020.

17. Khil L, Flachenecker P, Zettl UK, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Rieckmann P. Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. 2009.

18. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallstrom E, Dahlke F, Investigators EC. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391(10127):1263-73.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.*

Folgende Anforderungen sind der Fachinformation zu entnehmen (1):

Die Behandlung mit Siponimod ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen. Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen.

#### Dosierung

##### *Behandlungsbeginn*

Die Behandlung muss mit einer Titrationspackung über fünf Tage begonnen werden. Die Behandlung beginnt mit 0,25 mg einmal täglich an den Tagen 1 und 2, gefolgt von einmal-

täglichen Dosen von 0,5 mg an Tag 3, 0,75 mg an Tag 4 und 1,25 mg an Tag 5, sodass der Patient ab Tag 6 seine verordnete Erhaltungsdosis von Siponimod erreicht.

In den ersten 6 Tagen nach Behandlungsbeginn sollte die empfohlene Tagesdosis einmal täglich morgens mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patienten mit CYP2C9\*2\*3- oder \*1\*3-Genotyp beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg ( $4 \times 0,25$  mg) einmal täglich. Die Patientensicherheit wird durch eine zusätzliche Exposition von 0,25 mg an Tag 5 nicht beeinträchtigt.

#### *Ausgelassene Dosen während des Behandlungsbeginns*

Falls in den ersten sechs Behandlungstagen eine Titrationsdosis an einem Tag ausgelassen wird, muss die Therapie mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

#### *Ausgelassene Dosis nach Tag 6*

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die verordnete Dosis zur nächsten vorgesehenen Zeit eingenommen werden. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

#### *Erneuter Beginn der Erhaltungstherapie nach einer Behandlungsunterbrechung*

Wenn eine Erhaltungstherapie für vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wird, muss die Behandlung mit Siponimod mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Menschen*

Siponimod wurde bei Patienten ab 65 Jahren nicht untersucht. In klinischen Studien nahmen Patienten bis zu einem Alter von 61 Jahren teil. Bei älteren Patienten sollte Siponimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Ausgehend von den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörung*

Siponimod darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden. Obwohl keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung erforderlich ist, ist bei diesen Patienten zu Behandlungsbeginn Vorsicht geboten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siponimod bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen. Siponimod kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Erdnüsse, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immundefizienzsyndrom.
- Anamnestisch bekannte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), eine instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall/eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (die eine stationäre Behandlung erforderte) oder eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-(NYHA)-Klassen-III/IV hatten.
- Patienten mit einem anamnestisch bekannten AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II, einem AV-Block dritten Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen.
- Patienten, die homozygot für das CYP2C9\*3-Allel sind (CYP2C9\*3\*3-Genotyp; langsame Metabolisierer).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Infektionsrisiko*

Eine zentrale pharmakodynamische Wirkung von Siponimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20 bis 30 % gegenüber dem Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen. Die Wirkungen von Siponimod auf das Immunsystem können das Infektionsrisiko erhöhen.

Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als sechs Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (CBC) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des CBC regelmäßig während der Behandlung durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlmphozytenzahl von  $< 0,2 \times 10^9/l$  sollte die Dosis auf 1 mg reduziert

werden, da in klinischen Studien die Siponimod-Dosis bei Patienten mit einer Gesamtlymphozytenzahl von  $< 0,2 \times 10^9/l$  verringert wurde. Wird bei einem Patienten, der bereits Siponimod in einer Dosierung von 1 mg erhält, eine Gesamtlymphozytenzahl von  $< 0,2 \times 10^9/l$  festgestellt, sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Sobald die Gesamtlymphozytenzahl wieder einen Wert von  $0,6 \times 10^9/l$  erreicht, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Siponimod in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Da pharmakodynamische Restwirkungen, wie etwa eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, noch bis zu drei oder vier Wochen nach Absetzen der Behandlung anhalten können, sollte während dieses Zeitraums weiterhin aufmerksam auf Infektionen geachtet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt Symptome einer Infektion sofort zu melden. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Siponimod in Betracht zu ziehen.

Unter der Behandlung mit Siponimod wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis gemeldet. Über Fälle von Kryptokokkenmeningitis wurde auch bei Therapie mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Patienten, die Symptome und Anzeichen aufweisen, die auf eine Kryptokokkenmeningitis hindeuten, sollten umgehend einer diagnostischen Beurteilung unterzogen werden. Bis zum Ausschluss einer Kryptokokkenmeningitis sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden. Wenn eine Kryptokokkenmeningitis diagnostiziert wird, sollte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Siponimod wurden keine Fälle einer PML gemeldet. Von diesen wurde jedoch in Zusammenhang mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Ärzte sollten besonders auf klinische Symptome oder Befunde der MRT achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Siponimod unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden konnte.

Im Entwicklungsprogramm für Siponimod wurde über Fälle einer Herpes-Virusinfektion berichtet (einschließlich eines Falles einer Reaktivierung der Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus, die zu einer Varizella-Zoster-Meningitis führte). Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff sollten vor dem Beginn einer Therapie mit Siponimod einen Antikörper-Test auf VZV durchführen lassen.

### *Impfungen*

Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Siponimod ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn

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

Während und bis zu vier Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollte die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden.

Während der Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Eine Unterbrechung der Behandlung wird für einen Zeitraum von einer Woche vor der geplanten Impfung bis vier Wochen danach empfohlen. Wenn die Siponimod-Therapie wegen einer Impfung unterbrochen wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden.

#### *Gleichzeitige Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien*

Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich Kortikosteroide) sollte mit Vorsicht erfolgen, da während einer solchen Therapie ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.

#### *Makulaödem*

Ein Makulaödem mit oder ohne visuelle Symptome wurde in der klinischen Phase-III-Studie häufiger bei mit Siponimod behandelten Patienten (1,8 %) als bei mit Placebo behandelten Patienten (0,2 %) berichtet. Die Mehrzahl der Fälle trat in den ersten drei bis vier Monaten der Therapie auf. Aus diesem Grund wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Da auch bei langfristiger Behandlung Fälle von Makulaödem aufgetreten sind, sollten die Patienten während der Behandlung mit Siponimod Sehstörungen jederzeit melden. Eine Beurteilung des Fundus, einschließlich der Makula, wird empfohlen. Die Siponimod-Therapie sollte bei Patienten mit Makulaödem erst nach Abklingen begonnen werden.

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für ein Makulaödem sollte Siponimod bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrunde liegender/gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Zum Nachweis eines möglichen Makulaödems wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Siponimod-Therapie regelmäßig zu wiederholen.

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

### *Senkung der Herzfrequenz*

Bei Therapiebeginn mit Siponimod kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz. Daher wird zu Beginn der Behandlung ein Titrationsschema angewendet, bei dem an Tag 6 die Erhaltungsdosis erreicht wird.

Nach der ersten Titrationdosis setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht die niedrigsten Werte nach circa drei bis vier Stunden an Tag 1. Bei fortgesetzter Dosissteigerung lässt sich an den nachfolgenden Tagen eine weitere Senkung der Herzfrequenz feststellen, wobei die maximale Abnahme gegenüber Tag 1 (Baseline) an den Tagen 5 bis 6 erreicht wird. Der stärkste Rückgang der mittleren absoluten Herzfrequenz pro Stunde nach der täglichen Dosisgabe wird an Tag 1 beobachtet, mit einer durchschnittlichen Abnahme der Pulsfrequenz um fünf bis sechs Schläge pro Minute (bpm). An den folgenden Tagen ist die Senkung der Herzfrequenz nach Verabreichung des Arzneimittels weniger deutlich ausgeprägt. Bei kontinuierlicher Einnahme nimmt die Herzfrequenz ab Tag 6 wieder zu und erreicht innerhalb von zehn Tagen nach Behandlungsbeginn die unter Placebo gemessenen Werte.

Eine Herzfrequenz unter 40 bpm wurde nur selten beobachtet. Die Bradykardie war in der Regel asymptomatisch. Einige Patienten zeigten leichte bis moderate Symptome, darunter Schwindel und nicht das Herz betreffende Schmerzen im Brustraum, die innerhalb von 24 Stunden ohne Intervention wieder abgeklungen sind. Falls nötig kann der durch Siponimod induzierte Abfall der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

### *Atrioventrikuläre Überleitung*

Der Therapiebeginn mit Siponimod wurde mit vorübergehenden Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung in Verbindung gebracht, die einem ähnlichen zeitlichen Muster folgen wie die während der Dosistitration beobachtete Abnahme der Herzfrequenz. Die verzögerte atrioventrikuläre Überleitung manifestierte sich in den meisten Fällen als AV-Block ersten Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG). In klinischen Studien wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bei weniger als 1,7 % der Patienten AV-Blocks zweiten Grades, üblicherweise vom Typ Mobitz I (Wenckebach), beobachtet. Die Überleitungsstörungen waren typischerweise vorübergehend, asymptomatisch und bildeten sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich war.

### *Empfehlungen für den Behandlungsbeginn bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen*

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit den folgenden Herzerkrankungen für einen Zeitraum von sechs Stunden nach der ersten Dosis von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden:

- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz < 55 bpm),
- anamnestisch bekannter AV Block ersten oder zweiten Grades (Typ Mobitz I),



- anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder
- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA-Klassen I und II).

Es wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Anwendung des Arzneimittels und am Ende des Beobachtungszeitraums ein EKG durchzuführen. Bei Auftreten von Bradyarrhythmien oder Symptomen bedingt durch Überleitungsstörungen nach Dosisgabe oder wenn im EKG sechs Stunden nach der Einnahme neu aufgetretene AV-Blocks zweiten Grades oder höhergradige AV-Blockierungen oder ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms vorhanden sind, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome/Befunde überwacht werden. Wenn eine pharmakologische Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die sechsstündige Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden.

Aufgrund des Risikos von schweren Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Siponimod bei Patienten mit folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

- anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie oder wiederkehrende Synkopen,
- unkontrollierte Hypertonie oder
- schwere, unbehandelte Schlafapnoe.

Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Siponimod 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.

Eine eingehende QT-Studie zeigte keine signifikante, direkte Auswirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls und Siponimod geht nicht mit einem arrhythmogenen Potenzial in Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls einher. Die Einleitung der Behandlung kann zu einer verminderten Herzfrequenz und indirekten Verlängerung des QT-Intervalls während der Titrationsphase führen. Siponimod wurde nicht bei Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung ( $QTc > 500$  ms) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, untersucht. Wenn bei einem Patienten mit vorbestehender signifikanter Verlängerung des QT-Intervalls oder aktueller Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln, die bekanntermaßen arrhythmogene Eigenschaften besitzen, eine Behandlung mit Siponimod erwogen wird, sollte vor dem Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert werden, um die am besten geeignete Überwachung für die Einleitungsphase der Therapie festzulegen.

Siponimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) 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. Da die Einleitung der Behandlung zu einer Senkung der Herzfrequenz führt, sollte Siponimod während des Therapiebeginns nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln angewendet werden.

Die Erfahrungen sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Ivabradin oder Digoxin), behandelt werden, da diese Arzneimittel nicht bei Patienten untersucht wurden, die Siponimod in klinischen Studien erhalten haben. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns kann mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund der potenziell additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit Siponimod nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Wird zu Therapiebeginn mit Siponimod die gleichzeitige Behandlung mit einem der vorstehend genannten Wirkstoffe in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt, oder eine geeignete Überwachung gewählt werden.

Wenn Siponimod einer bestehenden Beta-Blocker-Therapie hinzugefügt wird, sind die bradyarrhythmischen Effekte stärker ausgeprägt. Bei Patienten, die Beta-Blocker in gleichbleibender Dosierung erhalten, ist vor Einleitung der Therapie die Ruheherzfrequenz zu berücksichtigen. Falls die Ruheherzfrequenz unter Dauerbehandlung mit Beta-Blockern bei  $> 50$  bpm liegt, kann die Therapie mit Siponimod begonnen werden. Bei einer Ruheherzfrequenz  $\leq 50$  bpm sollte die Behandlung mit Beta-Blockern unterbrochen werden, bis die basale Herzfrequenz bei  $> 50$  bpm liegt. Anschließend kann die Behandlung mit Siponimod eingeleitet werden. Nachdem Siponimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde, kann wieder mit der Beta-Blocker-Therapie begonnen werden.

### *Leberfunktion*

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein.

In der klinischen Phase-III-Studie wurden um den Faktor 3 erhöhte Werte zur Obergrenze des Normalwerts für die Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) bei 5,6 % der mit 2 mg Siponimod behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Placebo behandelten Patienten festgestellt. In klinischen Studien wurde die Behandlung abgesetzt, wenn der Anstieg einer mehr als dreifachen Erhöhung entsprach und der Patient durch die Leberfunktion bedingte Symptome zeigte oder wenn der Anstieg eine fünffache Erhöhung überschritten hatte. In der klinischen Phase-III-Studie erfüllten 1 % aller Abbrüche eines dieser Kriterien.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten die Leberenzymwerte getestet werden. Siponimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, 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 Siponimod unterliegen, ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer Lebererkrankung Vorsicht geboten.

#### *Kutane Neoplasien*

Bei den in der Studie A2304 (EXPAND) am häufigsten aufgetretenen Neoplasien handelte es sich um Basalzellkarzinome. Diese wurden mit einer ähnlichen Inzidenz in den Gruppen mit Siponimod 2 mg (1,01 %; 12 Patienten) und Placebo (1,23 %; 7 Patienten) berichtet. Bei den mit Siponimod behandelten Patienten und bei Patienten unter Langzeittherapie mit einem anderen SIP-Modulator wurde jedoch auch über andere Hautmalignitäten, einschließlich Melanome, berichtet. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

#### *Unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen*

Bei einem anderen SIP-Rezeptormodulator wurde über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Derartige Ereignisse wurden nicht im Entwicklungsprogramm für Siponimod berichtet. Sollte ein Patient jedoch unter der Behandlung mit Siponimod unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Defizite, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen oder Symptome/Anzeichen, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisen) oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung entwickeln, ist umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung anzusetzen. Zudem sollte eine MRT-Untersuchung erwogen werden.

#### *Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien*

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie müssen die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Eine Bestimmung der peripheren Lymphozytenzahl (großes Blutbild) wird vor der Initiierung mit Siponimod empfohlen, um sicherzugehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z. B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Wirkungen wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen.

Mit der Einnahme von Siponimod kann generell sofort nach Absetzen von IFN-beta oder Glatirameracetat begonnen werden.

### *Auswirkungen auf den Blutdruck*

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

In der klinischen Phase-III-Studie zu SPMS wurde bei Patienten unter Siponimod häufiger über Hypertonie berichtet (12,6 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (9,0 %). Die Behandlung mit Siponimod führte kurz nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Blutdruckerhöhung erreichte nach circa sechsmonatiger Behandlung ihr Maximum (systolisch: 3 mmHg; diastolisch: 1,2 mmHg) und blieb anschließend stabil. Der Effekt hielt bei fortgesetzter Behandlung an.

Während der Behandlung mit Siponimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

### *CYP2C9-Genotyp*

Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um ihren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen. Patienten, die homozygot für CYP2C9\*3 sind (CYP2C9\*3\*3-Genotyp: ungefähr 0,3 bis 0,4 % der Bevölkerung), dürfen nicht mit Siponimod behandelt werden. Bei diesen Patienten führt die Anwendung von Siponimod zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffs. Um eine erhöhte Exposition mit Siponimod zu vermeiden, beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9\*2\*3-Genotyp (1,4 bis 1,7 % der Bevölkerung) oder einem CYP2C9\*1\*3-Genotyp (9 bis 12 % der Bevölkerung) 1 mg täglich.

### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Siponimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung und für mindestens zehn Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

### *Beendigung der Siponimod-Therapie*

Bei einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator wurde nach dem Absetzen in seltenen Fällen über eine schwere Krankheitsverschlimmerung, einschließlich Rückkehr von Krankheitsaktivität, berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Verschlimmerung der Erkrankung nach Beendigung der Siponimod-Behandlung sollte berücksichtigt werden. Nach Absetzen von Siponimod sollten Patienten auf maßgebliche Anzeichen einer möglichen schweren Verschlimmerung oder Rückkehr einer hohen Krankheitsaktivität überwacht werden. Bei Bedarf ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Siponimod bleibt nach dem Absetzen der Behandlung noch bis zu zehn Tage lang im Blut nachweisbar. Werden während dieser Zeitspanne andere Therapien begonnen, führt dies zu einer gleichzeitigen Exposition mit Siponimod.

Bei der überwiegenden Mehrheit (90 %) der SPMS-Patienten normalisiert sich die Lymphozytenzahl innerhalb von zehn Tagen nach Beendigung der Therapie. Pharmakodynamische Restwirkungen, wie beispielsweise eine Senkung der Anzahl peripherer Lymphozyten, können jedoch noch bis zu drei oder vier Wochen nach der letzten Dosis anhalten. Die Gabe von Immunsuppressiva während dieses Zeitraums kann einen additiven Effekt auf das Immunsystem haben. Dementsprechend ist drei bis vier Wochen nach der letzten Dosis Vorsicht angebracht.

#### *Beeinträchtigung hämatologischer Untersuchungen*

Da Siponimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Siponimod 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.

#### *Sonstige Bestandteile*

Die Tabletten enthalten Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten, die überempfindlich gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Antineoplastische, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien*

Siponimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Da während einer solchen Therapie und in den Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel ein Risiko für additive Effekte auf das Immunsystem besteht, ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten.

Aufgrund der in der Produktinformation von Alemtuzumab beschriebenen Eigenschaften und Dauer der immunsuppressiven Effekte wird der Beginn einer Behandlung mit Siponimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten.

### *Antiarrhythmika, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können*

Aufgrund der potenziell additiven Effekte auf die Herzfrequenz sollten die Patienten während der Einleitung der Therapie mit Siponimod nicht gleichzeitig mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), das QT-Intervall-verlängernden Arzneimitteln mit bekanntermaßen arrhythmogenen Eigenschaften, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz senken können (z. B. Ivabradin oder Digoxin) behandelt werden. Für die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Siponimod liegen keine Daten vor. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen zu Behandlungsbeginn kann mit schwerer Bradykardie und Herzblockade einhergehen. Aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Herzfrequenz sollte die Behandlung mit Siponimod bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen Substanzen behandelt werden, im Allgemeinen nicht begonnen werden. Wird eine Behandlung mit Siponimod in Betracht gezogen, sollte 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.

### *Beta-Blocker*

Aufgrund der additiven Wirkungen auf die Senkung der Herzfrequenz ist Vorsicht geboten, wenn bei Patienten, die Beta-Blocker erhalten, mit einer Siponimod-Therapie begonnen wird. Bei Patienten, die Siponimod in gleichbleibender Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Beta-Blockern initiiert werden.

Die negativ chronotrope Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Siponimod und Propranolol wurde im Rahmen einer speziellen Studie zur Pharmakodynamik und Sicherheit untersucht. Wurde Propranolol zusätzlich zu Siponimod im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State gegeben, waren die negativ chronotropen Wirkungen weniger ausgeprägt (geringer als additiv) als bei Gabe von Siponimod zusätzlich zu Propranolol im pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Steady State (additive Wirkung auf die Herzfrequenz).

### *Impfungen*

Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher während der Behandlung mit Siponimod und bis zu vier Wochen danach vermieden werden.

Während und bis zu vier Wochen nach einer Behandlung mit Siponimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Wirksamkeit der Impfung ist voraussichtlich nicht beeinträchtigt, wenn die Behandlung mit Siponimod für einen Zeitraum von einer Woche vor der Impfung bis vier Wochen danach unterbrochen wird.

*Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Siponimod zu beeinflussen*

Siponimod wird vorwiegend durch CYP2C9 (79,3 %) und in einem geringeren Ausmaß durch CYP3A4 (18,5 %) metabolisiert. CYP2C9 ist ein polymorphes Enzym. Die Arzneimittelwechselwirkung in Anwesenheit von Arzneimitteln, die sich auf CYP3A oder CYP2C9 auswirken, hängt vermutlich vom CYP2C9-Genotyp ab.

*CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren*

Aufgrund einer signifikanten Zunahme der Siponimod-Exposition wird die gleichzeitige Anwendung von Siponimod und Arzneimitteln, die eine mäßige CYP2C9- und eine mäßige oder starke CYP3A4-Inhibition verursachen, nicht empfohlen. Diese Begleitmedikation kann aus einem mäßigen CYP2C9/CYP3A4-Dual-Inhibitor (z. B. Fluconazol) oder einem mäßigen CYP2C9-Inhibitor in Kombination mit einem separaten mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitor bestehen.

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol (mäßig starker CYP2C9- / starker CYP3A4-Inhibitor) im Steady State und einer Einzeldosis von 4 mg Siponimod führte bei gesunden Probanden mit einem CYP2C9\*1\*1-Genotyp zu einem zweifachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Siponimod. Ausgehend von einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels physiologisch basierter pharmakokinetischer Modelle ist für jede Art von CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren eine Verdopplung der AUC von Siponimod zu erwarten, außer bei Patienten mit einem CYP2C9\*2\*2-Genotyp. Bei Patienten mit einem CYP2C9\*2\*2-Genotyp ist bei gleichzeitiger Gabe von mäßig starken CYP2C9/CYP3A4-Inhibitoren mit einer 2,7-fachen Zunahme der AUC von Siponimod zu rechnen.

*CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren*

Siponimod kann mit den meisten Arten von CYP2C9- und CYP3A4-Induktoren kombiniert werden. Aufgrund einer zu erwartenden Verringerung der Exposition gegenüber Siponimod sind jedoch bei folgenden Kombinationen die Zweckmäßigkeit und der mögliche Nutzen der Behandlung zu berücksichtigen:

- mit starken CYP3A4- / mäßig starken CYP2C9-Induktoren (z. B. Carbamazepin) bei allen Patienten unabhängig vom Genotyp;
- mit mäßig starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Modafinil) bei Patienten mit einem CYP2C9\*1\*3- oder CYP2C9\*2\*3 Genotyp.

Gemäß einer Beurteilung des Wechselwirkungspotenzials mittels physiologisch basierter pharmakokinetischer Modelle ist unter diesen Bedingungen eine signifikante Reduktion der Siponimod-Exposition zu erwarten (um 76 % bzw. 51 %). Die gleichzeitige Gabe von täglich 2 mg Siponimod und 600 mg Rifampicin (starker CYP3A4- und mäßig starker CYP2C9-Induktor) führte bei CYP2C9\*1\*1-Patienten zu einer Verringerung der AUC<sub>tau,ss</sub> von Siponimod um 57 % und der C<sub>max,ss</sub> um 45 %.

### *Orale Kontrazeptiva*

Die gleichzeitige Gabe von Siponimod wirkte sich nicht in klinisch relevanter Weise auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von oralen Kontrazeptiva mit einer Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus. Unter Behandlung mit Siponimod blieb daher die Wirksamkeit der untersuchten oralen Kontrazeptiva erhalten.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt. Eine Beeinflussung der Wirksamkeit dieser Verhütungsmittel durch Siponimod ist jedoch nicht zu erwarten.

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

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

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, ist Siponimod kontraindiziert. Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und über das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis mindestens zehn Tage nach der letzten Dosis von Siponimod anwenden.

Spezifische Maßnahmen sind auch im Schulungspaket für Ärzte enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Siponimod für Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Wird die Siponimod-Therapie zum Zweck der Schwangerschaftsplanung abgesetzt, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden.

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Siponimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine durch Siponimod hervorgerufene Embryo- und Fetotoxizität bei Ratten und Kaninchen sowie teratogene Wirkungen bei Ratten einschließlich embryofetale Todesfälle und skelettale oder viszerale Fehlbildungen gezeigt, bei einer Exposition, die mit der Exposition des Menschen bei einer Tagesdosis von 2 mg vergleichbar ist. Darüber hinaus zeigten die klinischen Erfahrungen mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator bei Anwendung während der Schwangerschaft ein zweifach höheres Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Rate.

Demzufolge ist Siponimod während der Schwangerschaft kontraindiziert. Siponimod sollte mindestens zehn Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Siponimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus als



Folge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Siponimod oder seine Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurden Siponimod und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden. Siponimod sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

#### *Fertilität*

Die Wirkung von Siponimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Siponimod wirkte sich nicht auf die männlichen Fortpflanzungsorgane von Ratten und Affen oder auf die Fertilitätsparameter bei Ratten aus.

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

Siponimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zu Beginn der Therapie mit Siponimod kann jedoch bisweilen Schwindel auftreten. Daher sollten Patienten während des ersten Behandlungstags mit Siponimod weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

*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.*

Siponimod ist ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten Verschreibung unterliegt. Gemäß Anhang IIB des EPAR müssen regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, sogenannte Periodic Safety Update Reports (PSUR) vorgelegt werden (2).

*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 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.*

Gemäß Annex IV des EPAR (2) sind die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durchzuführen. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen bei Aufforderung durch die EMA sowie jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Annex IV des EPAR werden im Folgenden beschrieben (2).

Vor dem Inverkehrbringen von Siponimod in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Allen Ärzten, die beabsichtigen, Siponimod zu verschreiben, ist ein aktualisiertes Schulungspaket zur Verfügung zu stellen, einschließlich der:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels;
- Checkliste für Ärzte, die vor der Verschreibung von Mayzent zu beachten ist;
- Leitfaden für Patienten/Betreuer, der allen Patienten zur Verfügung gestellt werden soll;
- Schwangerschaftserinnerungskarte für Frauen im gebärfähigen Alter.

#### **Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Aussagen und Hinweise enthalten:**

- Mögliche langfristige sicherheitsrelevante Auswirkungen auf langsame CYP2C9-Metabolisierer:
  - Führen Sie vor Behandlungsbeginn eine CYP2C9-Genotypisierung durch, um die Siponimod-Erhaltungsdosis zu bestimmen. Der Test erfordert eine DNA-Probe aus Blut oder Speichel (Wangenabstrich). Der Test soll zwei Allelvarianten von CYP2C9

bestimmen: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) und CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Beide sind Einzelnukleotid-Polymorphismen. Die Genotypisierung kann mithilfe der Sanger-Sequenzierung oder einem PCR-basierten Assay durchgeführt werden. Zur weiteren Abklärung setzen Sie sich bitte mit Ihrem lokalen Labor in Verbindung.

- Siponimod darf bei homozygoten CYP2C9\*3\*3-Patienten nicht verschrieben werden.
- Stellen Sie die Erhaltungsdosis bei Patienten mit einem CYP2C9\*2\*3- oder \*1\*3-Genotyp auf 1 mg ein.
- Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen) zu Therapiebeginn:
  - Die Behandlung wird mit einer 5-tägigen Titrationspackung begonnen. Starten Sie die Behandlung mit 0,25 mg an Tag 1 und steigern Sie diese bis zu einer täglichen Erhaltungsdosis von 2 mg oder 1 mg an Tag 6, abhängig von der CYP2C9-Stoffwechselaktivität des Patienten.
  - Wird während der ersten sechs Behandlungstage eine Dosis versäumt, muss die Behandlung mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.
  - Wird die Erhaltungsdosis für vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage hintereinander unterbrochen, muss die Behandlung mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden.
  - Notwendigkeit der Überwachung zu Therapiebeginn:

*Vor Behandlungsbeginn:*

- Überprüfung der Vitalparameter und Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Siponimod bei Patienten mit einer Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz < 55 bpm), anamnestisch bekanntem AV-Block ersten oder zweiten Grades [Mobitz Typ I] oder anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt oder bekannter Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II).

*Bis sechs Stunden nach der Erstgabe:*

- Überwachung der Patienten mit Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz < 55 bpm) oder mit anamnestisch bekanntem AV-Block ersten oder zweiten Grades [Mobitz Typ I] oder mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt oder bekannter Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA-Klasse I und II) für sechs Stunden nach Erstgabe von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie und Durchführung eines EKG nach der sechsständigen Überwachung.

- Falls erforderlich, kann die durch Siponimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Dosen von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

*Erweiterte Beobachtung (> 6 Stunden nach Erstgabe):*

- Wenn die Herzfrequenz sechs Stunden nach Erstgabe den niedrigsten Wert erreicht, ist die Überwachung der Herzfrequenz fortzuführen, bis die Herzfrequenz wieder ansteigt, mindestens jedoch für zwei Stunden.
- Verlängern Sie die Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung der Befunde bei Patienten, bei denen während der Überwachung bei Therapiebeginn/Reinitiation pharmakologische Interventionen nötig waren. Wiederholen Sie die Überwachung bei der zweiten Dosis von Siponimod wie bei Erstgabe.
- Es soll ein entsprechendes Management begonnen und die Überwachung fortgesetzt werden bis zur Rückbildung der Symptome/Befunde, wenn die folgenden Ereignisse beobachtet werden:
  - Neuauftreten eines AV-Blocks dritten Grades zu irgendeiner Zeit.
  - Wenn das EKG zum Sechs-Stunden-Zeitpunkt folgende Auffälligkeiten zeigt: Neu aufgetretener AV-Block zweiten Grades oder höhergradiger AV-Block oder QTc-Intervall  $\geq 500$  ms.

Wenn eine pharmakologische Behandlung notwendig ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die Sechs-Stunden-Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden.

- Mayzent ist kontraindiziert:
  - bei Patienten, die in den vergangenen sechs Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina Pectoris, einen Schlaganfall / eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (mit stationärer Behandlung) oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten.
  - bei Patienten mit einem anamnestisch bekanntem AV-Block zweiten Grades vom Mobitz Typ II, einem AV-Block dritten Grades, einer sinusatrialen Blockierung oder Sick-Sinus-Syndrom, sofern sie keinen Herzschrittmacher tragen.

- Mayzent wird nicht empfohlen:
  - bei Patienten, welche die unten aufgezählten Voraussetzungen aufweisen. Siponimod sollte bei diesen Patienten nur in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt, und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen.
    - QTc-Verlängerung > 500 msec;
    - schwere unbehandelte Schlafapnoe;
    - anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie;
    - anamnestisch bekannte rezidivierende Synkopen;
    - unkontrollierte Hypertonie;
    - gleichzeitige Behandlung mit Klasse-Ia- (z. B. Quinidin, Procainamid) oder Klasse-III-Antiarrhythmika, Kalziumkanal-Blockern (wie Verapamil, Diltiazem) und anderen Arzneimitteln (z. B. Ivabradin oder Digoxin), die bekanntermaßen die Herzfrequenz senken.
  - Infektionen, einschließlich Varizella-Zoster-Reaktivierung, Reaktivierung anderer viraler Infektionen, PML und andere seltene opportunistische Infektionen:
    - Bei Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, ist das Risiko für Infektionen einschließlich schwerer Infektionen erhöht.
    - Vor Behandlungsbeginn sollte ein aktuelles großes Blutbild (CBC) vorliegen (d. h. nicht älter als sechs Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstellt). Es wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbildes auch regelmäßig während der Behandlung durchzuführen.
    - Vor Behandlungsbeginn mit Siponimod sollte der Antikörperstatus gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung überprüft werden. Bei einem negativen Testergebnis wird eine Impfung empfohlen und die Behandlung mit Siponimod sollte um einen Monat verschoben werden, um den vollständigen Impferfolg zu gewährleisten.
    - Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit einem Immundefizienz-Syndrom.

- Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie oder Kryptokokkenmeningitis.
- Beginnen Sie die Behandlung bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion erst, wenn die Infektion abgeklungen ist.
- Eine gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien (einschließlich von Kortikosteroiden) sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.
- Patienten sollten angewiesen werden, Anzeichen und Symptome von Infektionen während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit Siponimod unverzüglich ihrem Arzt zu melden.
- Überwachen Sie die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Infektionen während und nach der Behandlung mit Siponimod.
  - Unter der Behandlung mit Siponimod wurde ein Fall einer Kryptokokkenmeningitis (KM) gemeldet. Bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen einer kryptokokkenbedingten Meningitis sollte eine sofortige diagnostische Beurteilung erfolgen. Bei Diagnose sollte eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Siponimod sollte ausgesetzt werden, bis die KM ausgeschlossen ist.
  - Fälle von Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator berichtet. Ärzte sollten auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hinweisen. Besteht Verdacht auf eine PML sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist.
- Makulaödem:
  - Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrundeliegenden/koexistierenden Netzhauterkrankungen ist zu Behandlungsbeginn und im weiteren Verlauf eine augenärztliche Untersuchung zu veranlassen.
  - Eine augenärztliche Untersuchung wird drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn mit Siponimod empfohlen.
  - Patienten sind anzuweisen, alle Sehstörungen während der Siponimod-Behandlung zu melden.

- Beginnen Sie die Siponimod-Behandlung bei Patienten mit Makulaödem erst nach dem Abklingen.
- Reproduktionstoxizität:
  - Siponimod ist kontraindiziert bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Klären Sie Patientinnen über die möglichen schwerwiegenden Risiken für den Fötus auf, die bestehen, wenn Siponimod während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird.
  - Ein negativer Schwangerschaftstest muss bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn vorliegen.
  - Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig über die schwerwiegenden Risiken von Siponimod für den Fötus beraten werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
  - Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für mindestens zehn Tage nach dem Absetzen von Siponimod angewendet werden.
  - Siponimod muss mindestens zehn Tage vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn Siponimod zur Planung einer Schwangerschaft abgesetzt wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität bedacht werden.
  - Beraten Sie die Patientin im Falle einer ungewollten Schwangerschaft.
  - Wenn eine Frau während der Behandlung mit Siponimod schwanger wird, muss die Behandlung abgesetzt werden. Schwangere sollten über mögliche schwerwiegende Risiken für den Fötus beraten und Ultraschalluntersuchungen sollten durchgeführt werden.
  - Sollte eine Schwangerschaft während der Behandlung auftreten oder innerhalb von zehn Tagen nach der Beendigung der Siponimod-Behandlung, melden Sie dies bitte Novartis telefonisch [lokale Nummer einfügen] oder auf der Website [URL einfügen], ungeachtet davon, ob nachteilige Ergebnisse beobachtet wurden.
  - Novartis hat das Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften eingerichtet. Es handelt sich um ein Register, in welchem mithilfe von verstärkten Follow-up-Mechanismen weitere Informationen über Schwangerschaften bei unmittelbar vor oder während

der Schwangerschaft Siponimod-exponierten Patientinnen sowie hinsichtlich der Entwicklung von Säuglingen zwölf Monate nach der Entbindung gesammelt werden.

- Weitere Punkte, die zu beachten sind:
  - Führen Sie vor Beginn der Siponimod-Behandlung Leberfunktionstests durch. Wenn Patienten während der Behandlung mit Siponimod Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, führen Sie eine Kontrolle der Leberenzymwerte durch. Brechen Sie die Behandlung ab, wenn sich eine signifikante Leberschädigung bestätigt. Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
  - Achten Sie während der Behandlung mit Siponimod auf bösartige Hauterkrankungen. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten. Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen.
  - Sollte ein Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen oder eine schnelle neurologische Verschlechterung entwickeln, sollte unverzüglich eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung geplant sowie eine MRT-Untersuchung in Betracht gezogen werden.
  - Bei älteren Patienten mit multiplen Komorbiditäten oder fortgeschrittener Krankheit/Behinderung ist Vorsicht geboten (aufgrund möglicher erhöhter Risiken, z. B. von Infektionen, bradyarrhythmischen Ereignissen bei Behandlungsbeginn).
  - Wenn Siponimod abgesetzt wird, sollte die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer hohen Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden.
  - Geben Sie Patienten den Leitfaden für Patienten/Betreuer und Frauen im gebärfähigen Alter zusätzlich die Schwangerschaftserinnerungskarte.
  - Machen Sie sich mit den Verschreibungsinformationen von Mayzent vertraut.



**Der Leitfaden für Patienten/Betreuer soll die folgenden Kernaussagen und Hinweise enthalten:**

- Was ist Mayzent und wie wirkt es.
- Was ist Multiple Sklerose.
- Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn die Packungsbeilage sorgfältig durchlesen und diese aufbewahren für den Fall, dass sie während der Behandlung nachlesen müssen.
- Die Wichtigkeit, Nebenwirkungen zu melden.
- Vor Behandlungsbeginn wird zur Bestimmung des CYP2C9-Genotyps eine DNA-Probe aus dem Blut oder Speichel (Wangenabstrich) gewonnen, um die richtige Dosierung von Siponimod zu bestimmen. In bestimmten Fällen wird der Patient möglicherweise nicht mit Siponimod behandelt aufgrund des spezifischen CYP2C9-Genotyp-Status.
- Patienten benötigen eine Windpockenimpfung einen Monat vor Behandlungsbeginn mit Siponimod, wenn der Patient nicht vor dem Virus geschützt ist.
- Siponimod wird bei Patienten mit Herzerkrankungen oder gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Herzfrequenz senken, nicht empfohlen. Die Patienten sollten jedem Arzt mitteilen, dass sie mit Siponimod behandelt werden.
- Bei Patienten mit bestimmten Herzproblemen ist vor Behandlungsbeginn mit Siponimod ein EKG erforderlich. Wenn der Patient Herzprobleme hat, besteht die Notwendigkeit einer Überwachung (einschließlich einer EKG-Überwachung) für sechs Stunden in einer Klinik nach der ersten Dosis von Siponimod an Tag 1. Information darüber, dass die Überwachung möglicherweise über Nacht verlängert werden muss, wenn der Patient während der ersten sechs Stunden Symptome zeigt.
- Patienten sollten sofort Symptome melden, die auf eine niedrige Herzfrequenz hinweisen (wie Schwindel, Drehschwindel, Übelkeit oder Herzklopfen), nach der ersten Dosis Siponimod und während der Titrationsperiode.
- Vor Therapiebeginn sollte bei Patienten ein aktuelles großes Blutbild erstellt werden.
- Die Anzeichen und Symptome einer Infektion und die Notwendigkeit, diese während und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit Siponimod unverzüglich dem verschreibenden Arzt zu melden.
- Patienten sollten Symptome einer Sehbehinderung während und bis zu einem Monat nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod unverzüglich dem verschreibenden Arzt melden.

- Patienten sollten den Arzt aufsuchen, wenn eine Dosis während der ersten sechs Behandlungstage oder über vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage nach Beginn der Behandlung mit Siponimod vergessen wurde. Die Behandlung muss dann mit einer neuen Titrationspackung wieder neu begonnen werden.
- Leberfunktionstests sollten vor Beginn der Behandlung durchgeführt und wiederholt werden, wenn es Symptome gibt, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen.
- Die Patienten sollten ihren Ärzten alle unerwarteten neurologischen oder psychiatrischen Symptome/Zeichen (wie z. B. plötzliches Auftreten von schweren Kopfschmerzen, Verwirrung, Anfällen und Sehstörungen) oder schnelle neurologische Verschlechterungen mitteilen.
- Aufgrund des potenziellen teratogenen Risikos von Siponimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter:
  - sich vor Beginn der Behandlung und danach regelmäßig bei ihrem Arzt über die schwerwiegenden Risiken von Siponimod für den Fötus und über die Kontraindikation bei Schwangeren und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütung informieren, unterstützt durch die Schwangerschaftserinnerungskarte.
  - vor Beginn einer Siponimodbehandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, der in geeigneten Abständen wiederholt werden sollte.
  - während der Behandlung und mindestens zehn Tage nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft aufgrund des möglichen Risikos einer Schädigung des ungeborenen Kindes zu vermeiden.
  - Dem verschreibenden Arzt unverzüglich jede (beabsichtigte oder unbeabsichtigte) Schwangerschaft während der Behandlung und bis zu zehn Tage nach Beendigung der Siponimod-Behandlung melden.
- Die Patienten sollten über das Risiko von Hauttumoren während der Behandlung mit Siponimod informiert werden und vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Außerdem sollten diese Patienten keine Begleitphototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollten die Patienten ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn sich die Krankheitssymptome verschlimmern (z. B. Schwäche oder visuelle Veränderungen) oder wenn sie neue Symptome bemerken.
- Kontaktdaten des Siponimod-Verschreibers.

**Die schwangerschaftsspezifische Erinnerungskarte soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:**

- Siponimod ist während der Schwangerschaft sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.
- Die Ärzte beraten vor Beginn und während der Behandlung regelmäßig über das mögliche teratogene Risiko von Siponimod sowie über die notwendigen Maßnahmen, um das Risiko zu verringern.
- Die Patienten werden von ihrem Arzt über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütung während der Behandlung und für zehn Tage nach Beendigung der Behandlung informiert.
- Vor Beginn der Behandlung muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und das negative Ergebnis vom Arzt bestätigt werden. Dieser muss in geeigneten Abständen wiederholt werden.
- Während der Behandlung mit Siponimod muss die Patientin eine zuverlässige Verhütung anwenden.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden will, sollte Siponimod abgesetzt werden. Eine zuverlässige Verhütung sollte mindestens zehn Tage nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod aufrechterhalten werden.
- Die Ärzte bieten im Falle einer Schwangerschaft Beratung und Einschätzung der Auswirkungen auf die Schwangerschaft an.
- Bei einer Verschlechterung der Multiplen Sklerose nach Beendigung der Behandlung mit Siponimod sollten die Patienten sofort ihren Arzt informieren.
- Frauen, die während der Schwangerschaft Siponimod ausgesetzt sind, werden ermutigt, am Intensive Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften (PRenancy Outcomes Intensive Monitoring, PRIM) teilzunehmen, durch das die Ergebnisse der Schwangerschaft überwacht.
- Sollte eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von zehn Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Siponimod auftreten, sollte diese, unabhängig von eventuell beobachteten Nebenwirkungen, sofort dem Arzt gemeldet werden oder Novartis unter der Telefonnummer [Ortsnummer einfügen] oder unter [URL einfügen] mitgeteilt werden.

*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 1.5) (3).

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Reaktivierung einer Varizella-Zoster-Virus-Infektion	<p>Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.</p> <p><i>Weitere Empfehlungen in der Fachinformation:</i></p> <p>Siponimod ist bei Patienten mit Immundefizienzsyndrom, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) oder Kryptokokkenmeningitis in der Anamnese kontraindiziert.</p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit Siponimod:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test auf Varizella-Zoster-Virus-Antikörper (VZV) bei Patienten, bei denen entweder eine vollständige Immunisierung gegen VZV nicht von einem Arzt bestätigt wurde oder eine solche nicht dokumentiert ist.</li> <li>• Varizella-Impfung vornehmen bei antikörpernegativen Patienten.</li> <li>• Aktuelles Blutbild (innerhalb der letzten sechs Monate oder nach Abbruch einer vorherigen Therapie).</li> </ul> <p>Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen ist mit der Siponimod-Behandlung bis zum Abklingen der Infektion zu warten.</p> <p>Während der Behandlung mit Siponimod und drei bis vier Wochen nach Absetzen der Therapie gilt es, wachsam im Hinblick auf Infektionen zu sein.</p> <p>Entwickelt der Patient schwerwiegende Infektionen, so ist die Behandlung mit Siponimod abzubrechen.</p> <p>Bei Patienten, die während der Behandlung mit Siponimod Symptome einer Infektion zeigen, ist der</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>Einsatz effektiver Diagnose- und Therapie-Methoden angezeigt.</p> <p>Wird Siponimod gleichzeitig mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsupprimierenden Therapien angewandt, ist Vorsicht geboten.</p> <p>Abgeschwächte Lebendimpfstoffe sind zu vermeiden während der Behandlung mit Siponimod sowie in einem Zeitraum von vier Wochen nach Ende der Siponimod-Therapie.</p>	
Kryptokokkenmeningitis	<p>Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.</p> <p><u>Weitere Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist bei Patienten mit Immundefizienzsyndrom, PML oder Kryptokokkenmeningitis in der Anamnese kontraindiziert.</p> <p>Patienten mit Symptomen und Anzeichen einer Kryptokokkenmeningitis sollten sofort einer Diagnostik unterzogen werden.</p> <p>Die Behandlung mit Siponimod ist bis zum Ausschluss einer Kryptokokkenmeningitis zu unterbrechen</p> <p>Sollte sich eine Kryptokokkenmeningitis bestätigen, sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>
Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen) bei Behandlungsstart	<p>Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.</p> <p><u>Weitere Empfehlungen in der Packungsbeilage und Fachinformation:</u></p> <p>Es wird empfohlen, die Therapie mit dem Titrationspack zu beginnen. Falls eine Dosis innerhalb der ersten sechs Behandlungstage vergessen wurde oder falls die Erhaltungstherapie über vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen wurde, wird empfohlen mit dem Titrationspack die Behandlung erneut zu beginnen.</p> <p><u>Weitere Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist kontraindiziert,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn in den letzten sechs Monaten folgende Ereignisse aufgetreten waren: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke, dekompensierte Herzinsuffizienz (mit stationärer Behandlung) oder Herzinsuffizienz der Klassen III/IV</li> <li>• wenn ein AV-Block zweiten Grades (Mobitz Typ II) oder dritten Grades, ein Sinusknoten-</li> </ul>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>Herzblock oder ein Sick-Sinus-Syndrom vorliegt, aber kein Herzschrittmacher eingesetzt wurde.</p> <p>Ein Auftitrationschema bei Behandlungsbeginn wird empfohlen, um die Erhaltungsdosis an Tag 6 zu erreichen.</p> <p>Patienten mit Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz &lt; 55 bpm), mit AV-Block ersten oder zweiten Grades (Mobitz Typ I) oder mit Myokardinfarkt in der Anamnese oder mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II) sind über sechs Stunden nach der ersten Siponimod-Gabe auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie zu beobachten. Ein EKG ist im Vorfeld der Dosisgabe und zum Ende des Überwachungszeitraums zu schreiben.</p> <p>Siponimod ist nicht empfohlen bei Patienten mit den nachfolgenden Herzleiden sowie bei Patienten, die bei Therapiebeginn bestimmte Antiarrhythmika zur Senkung der Herzfrequenz einnehmen. Wird die Behandlung mit Siponimod bei diesen Patienten in Erwägung gezogen, wird eine Beratung durch einen Kardiologen empfohlen, um entweder eine geeignete Strategie für die Überwachung während des Behandlungsbeginns mit Siponimod zu entwickeln oder um einen Therapiewechsel auf eine Behandlung einzuleiten, die die Herzfrequenz nicht absenkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem unkontrollierter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe. Eine schwere Bradykardie kann für diese Patienten ein Risiko darstellen.</li> <li>• Bei Patienten mit wiederkehrenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese.</li> <li>• Bei Patienten mit einer im Vorfeld bestehenden signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls oder bei Patienten, die bereits mit QT-Intervallverlängernden Medikamenten mit arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden.</li> <li>• Bei Patienten, die folgendes einnehmen: Antiarrhythmika der Klassen Ia und III oder Kalziumkanalblocker oder andere Substanzen, die die Herzfrequenz senken können.</li> <li>• Bei Patienten mit einer Ruhfrequenz ≤ 50 bpm unter Beta-Blockern sollte die Beta-Blocker-Therapie vor dem Behandlungsstart mit Siponimod unterbrochen werden. Falls die Herzfrequenz fortwährend &gt; 50 bpm liegt, kann die Behandlung mit Siponimod beginnen. Ein Beta-Blocker kann wieder eingesetzt</li> </ul>	

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>werden, nachdem Siponimod zur Erhaltungsdosis auftitriert worden ist.</p> <p>Da gelegentlich eine Benommenheit bei Therapiebeginn auftreten kann, sollten die Patienten am ersten Behandlungstag nicht fahren und keine Maschinen bedienen.</p> <p>Der Titrationspack besteht aus zwölf Filmtabletten in einer Dosierung zu 0,25 mg und erlaubt die schrittweise Steigerung der Dosis über fünf Tage. Die Titration endet an Tag 6, zu dem die Erhaltungsdosis erreicht wurde. Die Titration reduziert das Risiko symptomatischer Bradykardien oder Bradyarrhythmien.</p>	
Makulaödem	<p>Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.</p> <p><i>Weitere Empfehlungen in der Packungsbeilage:</i> Empfohlen wird ein Monitoring auf Symptome eines Makulaödems. Weiterhin sollte ein Arzt für eine augenheilkundliche Untersuchung konsultiert werden.</p> <p><i>Weitere Empfehlungen in der Fachinformation:</i> Augenärztliche Einschätzung drei bis vier Monate nach Start der Behandlung mit Siponimod.</p> <p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder mit einer Netzhauterkrankung in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da potenziell ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Makulaödems besteht. Es wird empfohlen, dass diese Patienten sich einer augenärztlichen Untersuchung vor dem Beginn und während der Behandlung mit Siponimod unterziehen.</p> <p>Da bei längerfristiger Therapie Fälle eines Makulaödems aufgetreten sind, sollten Patienten unter Siponimod Sehstörungen zu jedem Zeitpunkt berichten. Empfohlen ist hier eine Untersuchung des Augenhintergrunds einschließlich der Makula.</p> <p>Die Behandlung mit Siponimod ist abzubrechen, wenn ein Makulaödem auftritt. Die Entscheidung über eine Wiederaufnahme der Behandlung sollte unter Berücksichtigung des Nutzen und Risikos im individuellen Fall getroffen werden.</p> <p>Eine Behandlung mit Siponimod sollte nicht begonnen werden, bevor das Makulaödem abgeklungen ist.</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
CYP2C9-Polymorphismen	<p><i>Empfehlungen in der Fachinformation:</i> Vor Beginn der Siponimod-Behandlung sollte hinsichtlich CYP2C9 genotypisiert werden, um den Metabolisierungsstatus zu bestimmen.</p>	Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>Patienten, die homozygote CYP2C9*3*3-Träger sind, sollten nicht mit Siponimod behandelt werden.</p> <p>Bei Patienten mit einem CYP2C9*2*3- oder *1*3-Genotyp wird eine Erhaltungsdosis von 1 mg pro Tag empfohlen.</p> <p>Eine Kombination mit moderaten CYP2C9- und moderaten bis starken CYP3A4-Inhibitoren ist nicht empfohlen wegen des zu erwartenden Anstiegs der Siponimod-Exposition. Eine solche Kombination kann bestehen aus einem moderaten CYP2C9/CYP3A4-Inhibitor (z. B. Fluconazol) oder einem moderaten CYP2C9-Inhibitor zusammen mit einem separaten moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitor.</p> <p>Wegen einer erwartbaren Senkung der Siponimod-Exposition sollte Siponimod mit folgenden Therapien nur mit Vorsicht kombiniert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit starken CYP3A4- / moderaten CYP2C9-Induktoren (z. B. Carbamazepin), und zwar bei allen Patienten unabhängig ihres Genotyps.</li> <li>• mit moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Modafinil) bei Patienten mit einem CYP2C9*1*3- oder einem -*2*3-Genotyp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>
<p>Reaktivierung chronischer viraler Infektionen (außer VZV), progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) und opportunistische Infektionen (außer Kryptokokkenmeningitis)</p>	<p><u>Empfehlungen in der Packungsbeilage:</u></p> <p>Angeraten sind Anweisungen hinsichtlich des Monitorings von Symptomen einer PML; Instruktion zum unmittelbaren Berichten an den Arzt.</p> <p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist bei Patienten mit Immundefizienzsyndrom, PML oder Kryptokokkenmeningitis in der Anamnese kontraindiziert.</p> <p>Vor dem Beginn der Behandlung sollte ein aktuelles großes Blutbild vorliegen.</p> <p>Bis zum Abklingen ist die Siponimod-Behandlung bei Patienten mit aktiven Infektionen auszusetzen.</p> <p>Während der Behandlung mit Siponimod und drei bis vier Wochen nach Absetzen der Therapie gilt es, wachsam im Hinblick auf Infektionen zu sein.</p> <p>Entwickelt der Patient schwere Infektionen, so ist die Behandlung mit Siponimod abzubrechen.</p> <p>Bei Patienten, die während der Behandlung mit Siponimod Symptome einer Infektion zeigen, ist der</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>



Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>Einsatz effektiver Diagnose- und Therapie-Methoden angezeigt.</p> <p>Wird Siponimod gleichzeitig mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsupprimierenden Therapien angewandt, ist Vorsicht geboten.</p> <p>Abgeschwächte Lebendimpfstoffe sind zu vermeiden während der Behandlung mit Siponimod sowie in einem Zeitraum von vier Wochen nach Ende der Siponimod-Therapie.</p> <p>In Zusammenhang mit einem anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator wurden Fälle von PML berichtet. Wird bei einem Patienten eine PML vermutet, sollte die Siponimod-Behandlung ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann.</p>	
Thromboembolische Ereignisse	<p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist kontraindiziert, wenn in den letzten sechs Monaten folgende Ereignisse aufgetreten waren: Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, dekompensierte Herzinsuffizienz (mit stationärer Behandlung) oder Herzinsuffizienz der Klassen III/IV.</p> <p>Aufgrund des Risikos schwerwiegender Herzrhythmusstörungen oder signifikanter Bradykardie sollte Siponimod nicht bei Patienten angewendet werden, die eine unkontrollierte Hypertonie während der Initiierung entwickeln.</p>	Keine
Malignitäten	<p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiven Malignitäten.</p> <p>Bei den mit Siponimod behandelten Patienten und bei Patienten unter Langzeittherapie mit einem anderen S1P-Modulator wurde auch über andere Hautmalignitäten, einschließlich Melanome, berichtet. Patienten, die mit Siponimod behandelt werden, sollten vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>
Reproduktions-toxizität	<p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u></p> <p>Siponimod ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Kontrazeption anwenden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Behandlungsbeginn über das Risiko für den Fötus aufgeklärt werden, es muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und während der Behandlung und bis zehn Tage nach Behandlungsende</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
	<p>muss eine effektive Methode zur Kontrazeption angewendet werden.</p> <p>Wenn wegen einer geplanten Schwangerschaft die Behandlung beendet wird, sollte auf eine Rückkehr der Krankheitsaktivität geachtet werden.</p> <p>Während der Behandlung mit Siponimod sollte nicht gestillt werden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erinnerungskarte für Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul>
Unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. PRES, ADEM, untypische MS-Schübe)	<p><u>Empfehlungen in der Packungsbeilage:</u> Empfohlen wird das Monitoring der Symptome und die sofortige Meldung selbiger an einen Arzt.</p> <p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u> Es wird empfohlen, dass der Arzt unmittelbar eine komplette körperliche Untersuchung und eine umfassende neurologische Untersuchung vornehmen soll, wenn der Patient unter Siponimod irgendwelche unerwarteten neurologischen Symptome oder Anzeichen zeigt oder sich eine beschleunigte neurologische Verschlechterung einstellt. Weiterhin sollte in diesem Fall ein MRT in Erwägung gezogen werden.</p>	<p>Schulungsmaterialien für Fachkräfte im Gesundheitswesen und Patienten/Pflegekräfte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste für Fachkräfte im Gesundheitswesen</li> <li>• Erinnerungskarte für Patienten</li> </ul>
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheit bei Patienten über 60 Jahren	<p><u>Empfehlungen in der Fachinformation:</u> Bei Patienten ab 65 Jahren soll Siponimod mit Vorsicht angewendet werden, da nicht genügend Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientengruppe vorliegen.</p>	Keine
Sicherheit bei Frauen in der Stillzeit	<p><u>Empfehlungen in der Fachinformation und Packungsbeilage:</u> Es wird empfohlen, während der Siponimod-Behandlung nicht zu stillen.</p>	Keine
Langfristiges Sicherheitsrisiko	Keine	Keine

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

Im Rahmen der Pharmakovigilanzaktivitäten werden außerdem weitere Sicherheitsdaten aus der Extensionsphase der EXPAND-Studie gesammelt.

*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.

### **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 Siponimod sowie der Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive der 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 Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Mayzent. 2020.
3. Novartis. Siponimod - EU Safety Risk Management Plan, Version 1.5. 2019.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Genetischer Test zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungs-Status	Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod muss bei den Patienten eine CYP2C9-Genotypisierung vorgenommen werden, um deren	ja

		<p>CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (Abschnitt 4.2)</p> <p><i>sowie</i></p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod müssen die Patienten für das CYP2C9-Gen genotypisiert werden, um ihren CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen (Abschnitt 4.4)</p>	
2	6 Stunden Beobachtung und Betreuung nach Erstgabe von Siponimod	<p>Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit den folgenden Herzerkrankungen für einen Zeitraum von 6 Stunden nach der ersten Dosis von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie (siehe auch Abschnitt 4.3) überwacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz &lt; 55 bpm),</li> <li>- anamnestisch bekannter AV-Block 1. oder 2. Grades (Typ Mobitz I),</li> <li>- anamnestisch bekannter (aufgetreten vor mehr als 6 Monaten) Myokardinfarkt oder</li> <li>- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA Klasse I und II).</li> </ul> <p>Es wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Anwendung des Arzneimittels und am Ende des Beobachtungszeitraums ein EKG durchzuführen (Abschnitt 4.4).</p>	Ja, bei Patienten mit genannten kardialen Vorerkrankungen
3	Großes Blutbild	Vor Therapiebeginn sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (CBC) vorliegen (Abschnitt 4.4).	ja
4	Antikörper-Test auf VZV	<p>Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff sollten vor dem Beginn einer Therapie mit Siponimod einen Antikörper-Test auf VZV durchführen lassen.</p> <p>Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Siponimod ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen (Abschnitt 4.4).</p>	ja
5	Ophthalmologische Untersuchung	(...).Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine	ja

		ophthalmologische Beurteilung empfohlen (Abschnitt 4.4).	
6	Ophthalmologische Untersuchung	Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für ein Makulaödem sollte Siponimod bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder zugrunde liegender/gleichzeitig vorliegender Retinaerkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Zum Nachweis eines möglichen Makulaödems wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Siponimod-Therapie regelmäßig zu wiederholen (Abschnitt 4.4).	ja
7	Leberfunktionstest	Vor Beginn der Behandlung mit Siponimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein (Abschnitt 4.4).	ja
8	Blutdruckmessung	Während der Behandlung mit Siponimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden (Abschnitt 4.4).	ja
9	Schwangerschaftstest	Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung und für mindestens 10 Tage nach Absetzen der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (Abschnitt 4.4).	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation entspricht dem Stand Februar 2020 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

## 1. Genetischer Test zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungs-Status

Vor der Einstellung auf die Behandlung mit Siponimod muss bei allen Patienten ein genetischer Test zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungsstatus durchgeführt werden. Siponimod wird hauptsächlich über Cytochrom P450 Subtyp 2C9 (CYP2C9) metabolisiert. Das CYP2C9-Enzym ist genetisch polymorph, d. h. die genetischen Varianten (Allele) liefern unterschiedliche Stoffwechselformen. Die Konzentrationen zum Erzielen einer optimalen therapeutischen Wirkung und die damit empfohlene Dosierung von Siponimod sind deshalb abhängig vom CYP2C9-Metabolisierungsstatus.

Der Test zur Bestimmung des Metabolisierungsstatus ist daher eine zwingend erforderliche ärztliche Leistung, die momentan noch nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet ist.

Im EBM abgebildet sind bereits Gebührenpositionen für Genotypisierungen bei anderen Erkrankungen. Ein Beispiel ist die „Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus vor Gabe von Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthase bei Morbus Gaucher Typ 1 gemäß der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Fachinformation)“. Dabei wird einmalig eine Untersuchung des CYP2D6-Gens mittels Sequenzanalyse durchgeführt. Der Test kann über die EBM-Ziffer 32865 abgerechnet werden und wird mit einem Satz von 308,50 Euro vergütet (2).

## 2. Sechs-Stunden-Beobachtung und Betreuung nach Erstgabe von Siponimod

Der Therapiebeginn mit Siponimod führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und kann zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten mit den folgenden Herzerkrankungen für einen Zeitraum von sechs Stunden nach der ersten Dosis von Siponimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden:

- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm),
- anamnestisch bekannter AV-Block ersten oder zweiten Grades (Typ Mobitz I),
- anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder
- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA-Klasse I und II).

Es wird empfohlen, bei diesen Patienten vor Anwendung des Arzneimittels und am Ende des Beobachtungszeitraums ein EKG durchzuführen. Bei Auftreten von Bradyarrhythmien oder Symptomen bedingt durch Überleitungsstörungen nach Dosisgabe, oder wenn im EKG sechs Stunden nach der Einnahme neu aufgetretene AV-Blocken zweiten Grades oder höhergradige AV-Blockierungen oder ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms vorhanden sind, sind entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome/Befunde überwacht werden. Wenn eine pharmakologische Behandlung erforderlich ist, sollte die

Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die sechsstündige Überwachung sollte nach der zweiten Dosis wiederholt werden (1).

Sollte die Therapie mit Siponimod für vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen werden oder falls in den ersten sechs Behandlungstagen eine Titrationsdosis an einem Tag ausgelassen wird, muss die Behandlung mit Siponimod mit einer neuen Titrationspackung erneut begonnen werden. Auch in diesem Fall der Wiederaufnahme der Therapie ist eine sechsstündige Beobachtung und Betreuung des Kranken notwendig.

Die Sechs-Stunden-Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie nach der ersten Dosis von Siponimod sowie bei einer erneuten Auftitration nach Unterbrechung der Behandlung ist daher für die Patientenpopulation mit oben genannten kardialen Vorerkrankungen eine zwingend notwendige ärztliche Leistung, die momentan noch nicht im EBM abgebildet ist.

Im EBM abgebildet sind bereits Gebührenpositionen für „Beobachtung und Betreuung“ bei anderen Erkrankungen. Ein Beispiel ist die Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung bei der Gabe von Fingolimod (EBM-Ziffer 01516), dabei z.B. die Beobachtung und Betreuung eines Kranken bei der Erstgabe über eine Dauer von 6 Stunden, welche mit einem Gesamtwert von 154,26 Euro vergütet wird (2).

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM in der Fassung vom 1. Januar 2020 (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

## **1. Genetischer Test zur Bestimmung des CYP2C9-Metabolisierungs-Status**

CYP2C9 gehört der Familie der P450-Cytochrome an und ist ein Enzym, das etwa 20 % der klinisch verwendeten Arzneimittel metabolisiert. Polymorphismen im menschlichen CYP2C9-Gen können zu Veränderungen der enzymatischen Aktivität und damit einem beschleunigten oder verlangsamten Abbau von Substraten führen. Dies kann entsprechend zu besonders niedrigen bzw. erhöhten Konzentrationen der entsprechenden CYP2C9-Substrate im



menschlichen Organismus führen. Siponimod gehört zu den Medikamenten, die hauptsächlich von CYP2C9 metabolisiert werden (1).

Um den CYP2C9-Metabolisierungsstatus zu bestimmen, müssen alle Patienten einmalig vor Beginn der Behandlung mit Siponimod genotypisiert werden. Für die Metabolisierung von Siponimod zeigten pharmakokinetische Analysen der Population, dass CYP2C9\*1\*1- und -\*1\*2-Probanden extensiv metabolisieren, CYP2C9\*2\*2- und CYP2C9\*1\*3-Probanden sind intermediäre Metabolisierer und CYP2C9\*2\*3- und CYP2C9\*3\*3-Probanden langsame Metabolisierer. Abhängig vom Genotyp und somit vom Metabolisierungsstatus des Patienten sollte die Erhaltungsdosis von Siponimod daher angepasst werden. Für CYP2C9\*1\*1-, CYP2C9\*1\*2- und CYP2C9\*2\*2-Patienten beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 2 mg, für CYP2C9\*2\*3- oder CYP2C9\*1\*3- Patienten beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1 mg. CYP2C9\*3\*3-Patienten dürfen kein Siponimod erhalten, da die Verwendung von Siponimod bei diesen Patienten zu deutlich erhöhten Siponimod-Plasmaspiegeln führt (1).

Der CYP2C9-Metabolisierungsstatus des Patienten kann mit einer einfachen Blutprobe bestimmt werden. Diese Probe wird anschließend diagnostisch genetisch untersucht. Die CYP2C9-Genotypisierung kann mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder durch Sequenzierung durchgeführt werden. Beide Methoden finden in der Praxis Anwendung (3, 4).

Laut Gendiagnostikgesetz darf diese Art der Untersuchung von allen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, d. h. es muss sich nicht um einen Facharzt für Humangenetik oder einen speziell qualifizierten Arzt handeln (5).

## **2. Sechs-Stunden-Beobachtung und Betreuung nach Erstgabe von Siponimod**

Patienten mit folgenden kardiologischen Vorerkrankungen:

- Sinus-Bradykardie (Herzfrequenz <55 bpm),
- anamnestisch bekannter AV-Block 1. oder 2. Grades (Typ Mobitz I),
- anamnestisch bekannter Myokardinfarkt oder
- anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz (Patienten mit NYHA -Klasse I und II)

sollten als Vorsichtsmaßnahme nach der Ersteinnahme von Siponimod mindestens sechs Stunden auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Diese Leistung muss nur bei den Patienten erbracht werden, die oben genannte kardiale Vorerkrankungen haben, um das Risiko einer Bradykardie auszuschliessen (6).

Diese Leistung muss wiederholt werden, sollte der Patient die Therapie mit Siponimod für vier oder mehr aufeinanderfolgende Tage unterbrochen haben oder falls in den ersten sechs Behandlungstagen eine Titrationsdosis an einem Tag ausgelassen wird und damit ein Neustart der Therapie erforderlich wird.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Novartis. Fachinformation Mayzent (Stand: 02/2020). 2020.
2. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 1. Quartal 2020. 2020. Abrufbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2020.pdf).
3. Tamura T, Katsuda N, Hamajima N. A PCR method for VKORC1 G-1639A and CYP2C9 A1075C genotyping useful to warfarin therapy among Japanese. Springerplus. 2014;3:499.
4. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. Pharmacogenomics. 2017;18(7):673-85.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). 2010. Abrufbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>.
6. Novartis. Siponimod - EU Safety Risk Management Plan, Version 1.5. 2019.