Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ozanimod (Zeposia®)

Celgene GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose

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

Stand: 10.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 69
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 115
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 124
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 127
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 130
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 133
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 133
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 144
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 152
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 159
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 159
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 160
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 161
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 166

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: MS-Diagnose-Kriterien nach McDonald (Update 2017) ... 21
Tabelle 3-2: Jahresprävalenz der MS in Deutschland 2018 ... 35
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 38
Tabelle 3-4: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt A ... 41
Tabelle 3-5: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt B ... 42
Tabelle 3-6: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt C ... 44
Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt D ... 45
Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt E ... 48
Tabelle 3-9: Größe der Zielpopulation in der GKV unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall) ... 49
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 50
Tabelle 3-11: Kenndaten der Datendichte und Datenqualität im NTD-Register für Patienten mit RRMS in den Jahren 2010 – 2018 ... 54
Tabelle 3-12: Patientencharakteristika der für die Analyse eingeschlossenen Grundpopulation des NTD-Registers (Stichtag: 31.12.2018) ... 55
Tabelle 3-13: Geschlechterverteilung der MS in Deutschland nach verschiedenen Quellen ... 56
Tabelle 3-14: Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn/Erstdiagnose MS in Deutschland nach verschiedenen Quellen ... 57
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 70
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 77
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 80
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 85
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 95
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 110
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 111
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe ... 114
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 115

Tabelle 3-24: Dosissteigerungsschema 133
Tabelle 3-25: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR 152
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 161

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose 16
Abbildung 3-2: Ein möglichst frühzeitiger Beginn der MS-Therapie vermindert die Spätfolgen der Erkrankung..... 26
Abbildung 3-3: Überblick über zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der RRMS 27
Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation..... 40
Abbildung 3-5: Zuordnung der Patienten auf die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 in der Analyse des NTD-Registers..... 46
Abbildung 3-6: Alter bei Diagnosestellung im NTD-Register 56
Abbildung 3-7: EDSS-Verteilung im NTD-Datensatz (2010 – 2018)..... 57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Index
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Brustkrebsresistenzprotein (breast cancer resistance protein)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPM	Schläge pro Minute (beats per minute)
BVA	Bundesversicherungsamt
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DGN	Deutsche Neurologische Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Verlaufsmodifizierende Therapie (disease-modifying therapy)
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdE	Gadolinium-anreichernd (gadolinium enhancing)
GePaRD	Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatits-B-Kern
HBs	Hepatitis-B-Oberfläche

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HR	Herstellerrabatt
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Classification of Disease and Related Health Problems)
IFN	Interferon
IU	International Unit
JCV	John-Cunningham-Virus
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in MS
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitor
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NYHA	New York Heart Association
p. o.	Per oral
Peg	Pegyliert
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PUVA	Psoralen plus UV-A
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)
s. c.	Subkutan
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor)
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
UV	Ultraviolettes Licht
VZV	Varizella-Zoster-Virus
Zi	Zentralinstitut der kassenärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– 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.

Laut Fachinformation von Zeposia® ist Ozanimod zugelassen zur Anwendung

> „*bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde"* [1].

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und dabei als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die folgenden Therapien festgelegt [2]:

1) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

   Interferon (IFN) β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

2) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:

   Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Als vorbehandelte Patienten gelten hierbei solche Patienten, die eine angemessene (Vor-) Behandlung von i. d. R. 6 Monaten erhalten haben. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie auch weniger als 6 Monate betragen, aber nur in begründeten Ausnahmefällen. [2]

Weiter führt der G-BA aus, dass der Zusatznutzen gegenüber jeder der genannten Alternativen in der entsprechenden Patientengruppe nachgewiesen werden kann. Lediglich der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika in der zweiten Teilpopulation sei an die Bedingung „sofern angezeigt" geknüpft.

Aus den vom G-BA vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten der zVT wählt die Celgene GmbH (im Weiteren: Celgene) die folgenden Therapien zum Nachweis des Zusatznutzens von Ozanimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver RRMS:

1) Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**):

   IFN β-1a

2) Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RRMS2**):

Wechsel auf IFN β-1a

Celgene folgt demnach der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT.

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).

Celgene hatte am 31.01.2020 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch hatte am 08.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden und wird unter der Vorgangsnummer 2020-B-023 geführt [2].

Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse des Beratungsgesprächs ist bereits in Abschnitt 3.1.1 erfolgt. Auf eine Wiederholung in diesem Abschnitt wird verzichtet.

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. Celgene folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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.

Das Anwendungsgebiet von Ozanimod wurde der Fachinformation von Zeposia® mit Stand vom Mai 2020 entnommen.

Angaben zur Festlegung der zVT durch den G-BA entstammen der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 08.04.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-023).

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. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-023.

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.

Definition und Pathogenese der Multiplen Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), deren Kernmerkmal das Auftreten fokaler Läsionen an verschiedenen (multiplen) Orten des Gehirns und des Rückenmarks ist [1-3]. Kennzeichnend für diese Läsionen – insbesondere in der frühen Phase der RRMS – ist der Abbau der körpereigenen Nervenscheiden (Demyelinisierung). Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Reizweiterleitung in den betroffenen Nervenzellen. Abhängig von der Lokalisation der Läsion kann es dadurch zu verschiedenen sensorischen oder motorischen und oftmals irreversiblen Störungen beim Patienten kommen (vgl. auch „Klinisches Bild", S. 18ff). Am Ende der pathologischen Kaskade der MS steht der Untergang neuronalen Gewebes [1, 4]. Dauerhafte Schädigungen durch diese Prozesse treten bereits früh im Erkrankungsverlauf auf [5-8].

Die bisher vorherrschende Ansicht war es, dass vornehmlich die weiße Substanz des ZNS von der Erkrankung betroffen ist, neuere Forschung belegt hingegen, dass pathologische Veränderungen der grauen Substanz ebenfalls bedeutend zum Krankheitsbild beitragen [9-13].

In der Summe führen die pathologischen Prozesse der MS zu einer zunehmenden Degeneration des Nervengewebes, messbar beispielsweise an der Abnahme des Gesamthirnvolumens in der Magnetresonanztomografie (MRT). Ein Verlust des Hirnvolumens wurde bereits zu frühen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf dokumentiert, wie z. B. dem Auftreten des ersten Schubes, und betrifft sowohl Areale der weißen als auch der grauen Substanz [5, 14]. Bei MS-Patienten erfolgt die Hirnatrophie mit einer Rate von etwa 0,5 bis 1,3 % pro Jahr (Median: 0,7 – 0,8 %) [15]; bei gesunden Kontrollgruppen beträgt der Verlust des Hirnvolumens hingegen nur 0,1 – 0,3 % (Median: 0,2 %) [15].

Allgemein ist das Ausmaß der Hirnatrophie für MS-Patienten von besonderer Bedeutung, da der Verlust an Hirnvolumen in Zusammenhang mit der Behinderungsprogression des Patienten gebracht wird [16-21].

Wie Eshagi *et al.* zeigen konnten, ist von dem Volumenverlust vor allem die tiefliegende graue Substanz, unter anderem der Thalamus, betroffen. Dies kann sich insbesondere in einer

erhöhten Wahrscheinlichkeit für Behinderungsprogression in Form von Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit und Kognition äußern [16].

Verschiedene pathologische und genetische Studien deuten darauf hin, dass dem adaptiven Immunsystem, insbesondere T- und B-Zellen, eine tragende Rolle in der Pathophysiologie der MS zukommt [2, 3]. Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MS spielen zudem die Zellen des angeborenen Immunsystems, insbesondere phagozytierende Zellen. Diese verstärken B- und T-Zell-vermittelte proinflammatorische Prozesse durch die Ausschüttung pro-inflammatorischer Botenstoffe, die zudem andere Immunzellen anlocken und zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke führen können [2, 3, 22, 23].

Als Nebeneffekt ermöglicht die Störung der Blut-Hirn-Schranke die Detektion aktiver Läsionen in der MRT. Dies erfolgt durch den Nachweis von Gadolinium als Kontrastmittel, das durch passive Diffusion an entzündete Stellen des ZNS in den perivaskulären Raum der Läsionen gelangt [2, 24]. Die Durchlässigkeit zentraler Gefäße für Gadolinium ist charakteristisch für die frühe Phase der Läsionsbildung, da Reparaturprozesse nach einiger Zeit wieder für den dichten Abschluss der Blut-Hirn-Schranke sorgen [24]. Aufgrund der Eigenschaft Gadolinium verstärkt aufzunehmen, werden aktive Läsionen auch als Gadolinium-anreichernde Läsionen (*gadolinium enhancing lesions*, GdE-Läsionen) bezeichnet.

Ursachen / Risikofaktoren der Multiplen Sklerose

Die genaue Ursache der MS ist trotz intensiver Forschung weiterhin unbekannt. Epidemiologische Daten lassen jedoch vermuten, dass sich die MS nicht auf einen einzelnen Faktor zurückführen lässt, sondern vielmehr aus dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren entsteht.

Für folgende Faktoren wird eine Beteiligung an der Entstehung der MS diskutiert:

- Geografische Faktoren insbesondere
    - höhere Sonnenlicht-Exposition in Äquatornähe [25] als möglicher protektiver Effekt,
    - geringere Exposition gegenüber Krankheitserregern in der Kindheit als Folge der stärkeren Hygiene in den Industrieländern („Hygiene-Hypothese“) [26] als möglicher Risikofaktor oder
    - weitere mögliche geografische Faktoren wie ein gemeinsames, nur in bestimmten Regionen vorkommendes Pathogen, saisonale Unterschiede, Ernährungsgewohnheiten und Unterschiede in Bodenmineralien [25-27].
- Umweltfaktoren wie niedrige Vitamin-D-Spiegel, Rauchen oder eine Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion [26]

- Genetische Faktoren [3]
    - Insgesamt gibt es etwa 200 genetische Loci mit bekanntem Einfluss auf die Entstehung der MS.
    - Träger des HLA-DRB1*15:01-Allels haben beispielsweise ein etwa dreifach höheres MS-Risiko.

Natürlicher Verlauf der Multiplen Sklerose

Verlaufsformen

Der natürliche Verlauf der MS lässt sich in die folgenden Verlaufsformen unterteilen (vgl. Abbildung 3-1):

- Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)
- Schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting multiple sclerosis,* RRMS**)**
- Sekundär progrediente MS (SPMS)
- Primär progrediente MS (PPMS)

Nach einer von Celgene durchgeführten Auswertung des NTD-Registers aus 2020 (vgl. Abschnitt 3.2.4) ist die RRMS mit 83 % der MS-Patienten die häufigste Verlaufsform – gefolgt von der SPMS mit 11 %, der PPMS mit 4 % und schließlich dem KIS mit 2 % –, wodurch ihr gemeinhin die größte Bedeutung in der MS-Therapie zukommt.

Gekennzeichnet ist die RRMS durch einen schubförmigen Verlauf, d. h. durch symptomatische Phasen der MS in Abwesenheit von Fieber oder einer Infektion, die mindestens 24 Stunden anhalten und die jeweils von einem eventuellen vorherigen Schub durch einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen getrennt sind (vgl. Abschnitt „Therapieziele“ auf S. 22f) [28, 29]. Ein Schub kann hierbei sowohl durch das Auftreten neuer Symptome als auch durch die Verschlechterung der bereits bestehenden Symptomatik gekennzeichnet sein [28]. Tritt ein Schub erstmalig auf, spricht man nach aktuellen Diagnosekriterien zunächst von einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) [30]. Das KIS ist indikativ für eine MS, von einer klinisch gesicherten Diagnose der MS-Erkrankung spricht man jedoch erst nach dem Auftreten eines weiteren Schubs oder einem anderen Nachweis der räumlichen oder zeitlichen Verteilung (vgl. Diagnose auf S. 20f).

Zwischen den Schüben bildet sich die Symptomatik der Patienten mit RRMS vollständig oder nahezu vollständig zurück (vollständige oder partielle Remission), eine weitere Progression ist in diesem Zeitraum nicht zu beobachten. Dadurch unterscheidet sich die RRMS von der SPMS, die durch einen chronisch progredienten Verlauf mit oder ohne aufgesetzte Schübe gekennzeichnet ist [31]. Der überwiegende Teil der Patienten (bis zu 90 %) wird zu Beginn der Erkrankung mit einer RRMS diagnostiziert. Über einen Verlauf von 10 bis 15 Jahren wird bei einem Großteil dieser Patienten (bis zu 40 %) eine SPMS diagnostiziert [31].

Die PPMS schließlich zeigt ebenfalls einen chronisch progredienten Verlauf, im Vergleich zur SPMS aber bereits von Erkrankungsbeginn an. Sowohl bei SPMS als auch bei PPMS kann der progrediente Verlauf durch Plateauphasen und geringfügige Verbesserungen unterbrochen sein [31].

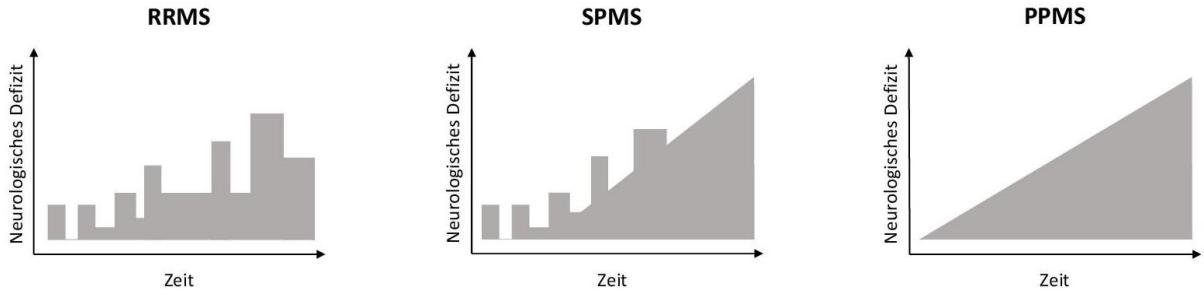

Abbildung 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose
Eigene Darstellung nach Schmidt 2017 [31]. PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Hohe Krankheitsaktivität

Zusätzlich zu den verschiedenen Verlaufsformen ist die Frage von Bedeutung, welches Ausmaß die Erkrankungsaktivität des Patienten hat [29, 32-34]. Man unterscheidet hierbei zwischen hoher und nicht hoher Krankheitsaktivität[1]. Die Unterscheidung ist in der MS insofern von Bedeutung, da Patienten mit aktiverem Verlauf oftmals eine schnellere Krankheitsprogression aufweisen und daher einer wirksameren Therapie bedürfen [14, 31, 35].

Derzeit gibt es keine einheitliche Definition zur Einteilung der Erkrankung in hochaktiv bzw. nicht hochaktiv. Im klinischen Alltag werden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität sowohl klinische Parameter, wie z. B. Schübe, als auch bildgebende Parameter, wie z. B. Läsionen, in Erwägung gezogen. Zu den mittels MRT erhobenen relevanten Läsionen gehören eine hohe Anzahl von T2-Läsionen oder das Vorliegen von GdE-Läsionen. Dabei ist die genaue Definition auch abhängig von der Vortherapie. Die Bezugnahme auf klinische und bildgebende Parameter unter Berücksichtigung der Behandlungssituation zur Ableitung von Patientenpopulationen mit hoher Krankheitsaktivität wurde sowohl im regulatorischen Kontext als auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt [36-38]. Die im vorliegenden Dossier angewandte Definition zur Einteilung der Ozanimod-Patientenpopulation in Patienten mit und ohne hochaktiven Erkrankungsverlauf, wird im Folgenden beschrieben.

[1] In einigen Quellen als milde/moderate Krankheitsaktivität bezeichnet. Die Bezeichnung im Dossier folgt der im Rahmen der Festlegung der zVT gewählten Nomenklatur des G-BA.

Für die Nutzenbewertung von Ozanimod hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in zwei Patientenpopulationen vorgenommen:

- RRMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.
- RRMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Zur Ableitung der Zielpopulation RRMS2 werden Patienten mit hochaktiver Erkrankung unter krankheitsmodifizierender Therapie definiert. Bei MS-Patienten ist dann von einer hohen Krankheitsaktivität auszugehen, wenn sie im vorangegangenen Jahr unter angemessener (Vor-)Behandlung:

- mindestens einen qualifizierenden Schub[2] hatten

  oder

- mindestens eine GdE-Läsion im MRT nachgewiesen wurde.

Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist nach 3 bis 6 Monaten ein umfassender Wirkeintritt sowie die Stabilisierung der Erkrankung zu erwarten. Gemäß G-BA gelten Patienten daher dann als angemessen (vor-)behandelt, wenn Patienten eine Behandlung von i. d. R. 6 Monaten erhalten haben. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression könne die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie auch weniger als 6 Monate betragen, aber nur in begründeten Ausnahmefällen [39]. Diese Einschätzung wird für das vorliegende Dossier angewandt und konservativ interpretiert: Als angemessen vorbehandelte Patienten gelten Patienten, die eine (Vor-)Behandlung von mindestens 6 Monaten erhalten haben. Treten trotz einer angemessenen Vorbehandlung Anzeichen einer Verschlechterung der Erkrankung auf, ist von einer hohen Krankheitsaktivität auszugehen.

Im klinischen Alltag sind klinische Parameter, wie z. B. Schübe, und bildgebende Parameter, wie z. B. Läsionen, zur Bestimmung der Krankheitsaktivität gleichermaßen relevant. Während Schübe ein sichtbares klinisches Symptom der Krankheitsprogression unter DMT darstellen, äußern sich Läsionen, abhängig von ihrer Lokalisation, nicht zwangsläufig direkt im klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung. Subklinische, im MRT erkennbare, aktive Läsionen trotz Behandlung mit DMIT (GdE-Läsionen, vgl. Abschnitt zu Definition und Pathogenese der Multiplen Sklerose auf S. 13f) sind Abbild akuter Entzündungsprozesse und Zeichen einer interventionsbedürftigen hohen Krankheitsaktivität. Neben dem klinischem Parameter Schub stellen diese daher den zweiten definierenden Parameter für eine hohe Krankheitsaktivität im Rahmen der Auswertungen für dieses Dossier dar.

[2] Als qualifizierender Schub wird ein Schub verstanden, der im engen zeitlichen Zusammenhang zur bereits bestehenden Therapie auftrat (vgl. Modul 4).

Die angewandte Definition zur Bestimmung der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität stimmt überein mit der Definition, die in der Nutzenbewertung von Ocrelizumab (D-332) herangezogen wurde und dort vom G-BA anerkannt worden ist [36].

Ausgehend von der Schätzung zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4) handelt es sich bei einem Großteil der RRMS-Patienten (91,9 %) um nicht vorbehandelte Patienten oder vorbehandelte Patienten mit nicht hoher Krankheitsaktivität (entspricht Teilpopulation RRMS1). Vorbehandelte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (RRMS2) machen hingegen etwa 8,1 % aller RRMS-Patienten aus. Dies entspricht auch weitestgehend der Verteilung der beiden Teilpopulationen in den Zulassungsstudien Radiance Part B und Sunbeam (RRMS1: 83 %, RRMS2: 17 %). Durch die beiden Zulassungsstudien belegt (vgl. Modul 4) ist Ozanimod sowohl bei Patienten mit nicht hoher als auch mit hoher Krankheitsaktivität wirksam.

Alters- und Geschlechtsverteilung

Die MS ist eine Erkrankung mit einem vergleichsweise jungen Patientenkollektiv. Bei der Mehrzahl der Patienten treten die ersten Symptome in einem Alter von 20 bis 40 Jahren auf (vgl. auch Tabelle 3-14) [31, 40, 41]. Ein Erkrankungsbeginn bereits im Kindesalter oder erst im höheren Lebensalter (jenseits des 60. Lebensjahres) ist selten [31].

Die MS betrifft insbesondere Frauen. Nach neueren populationsbezogenen Untersuchungen liegt der Anteil von an MS erkrankten Frauen zu Männern bei etwa 2,3 bis 2,6 zu 1 (vgl. auch Tabelle 3-13), der Grund für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied ist unbekannt [40-43].

Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild der MS ist gekennzeichnet durch eine große Vielfalt möglicher neurologischer Symptome, die im Verlauf der Erkrankung auftreten können. Art und Ausmaß der Symptome sind patientenindividuell sehr unterschiedlich und richten sich nach der Lokalisation der Läsionen bzw. der betroffenen Areale im ZNS. Symptome können sowohl einzeln als auch zusammen auftreten. Als typische Symptome der MS gelten spastische Paresen, Extremitäten- und Gangataxie, Sehstörungen in Form von zentraler Visusminderung oder Doppelbildern, Parästhesien, Dysarthrie sowie Blasen- und Sexualstörungen. Keines dieser Symptome ist jedoch als spezifisch für die MS anzusehen. [31]

Neben diesen physischen Symptomen erleiden MS-Patienten häufig auch neuropsychologische Symptome, insbesondere Fatigue, kognitive Defizite und depressive Störungen [14, 31]. Kognitive Störungen – hierzu gehören beispielsweise Probleme mit dem Arbeitsgedächtnis, dem räumlichen Gedächtnis oder der Informationsverarbeitung – können bei bis zu 50 % der MS-Patienten bereits zum Zeitpunkt des ersten klinischen Ereignisses beobachtet werden [14, 44, 45]. Von Fatigue berichten nahezu 80 % aller Patienten mit MS, etwa die Hälfte davon beschreiben sie als das schwerwiegendste Symptom ihrer Erkrankung [46, 47].

Neuste Studien deuten darauf hin, dass ein bedeutender Anteil der Behinderungsprogression in der MS auf Schäden in der grauen Substanz zurückgeführt werden kann [13, 20, 48-50]. In einer 5-Jahres-Studie mit 312 Patienten zeigte sich eine hohe Anzahl an kortikalen Läsionen als ungünstiger prognostischer Faktor hinsichtlich physischer und kognitiver Beeinträchtigung. 92 % der Patienten mit hoher kortikaler Läsionslast erlitten signifikante kognitive Defizite und 86 % eine Verschlechterung ihrer körperlichen Behinderung [49]. Insbesondere besteht in der MS eine Assoziation zwischen Volumen der grauen Substanz und Ausmaß der Behinderung. [16, 20, 49, 50].

Ein übliches Maß zur Beschreibung der neurologischen Defizite, die durch die MS entstehen, ist die 1983 von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS) [51]. Sie beruht auf der standardisierten Bestimmung der Gehfähigkeit sowie 8 weiterer funktionaler Systeme (Aufbau und Auswertung der EDSS sind in Modul 4 ausführlich beschrieben).

Bei der EDSS handelt es sich um eine nicht lineare Skala. Als eine Folge dieser Nicht-Linearität sind die Werte der MS-Patienten nicht gleichmäßig über den Wertebereich verteilt, sondern zeigen vielmehr zwei Spitzen: eine Spitze im Bereich von 1,0 bis 3,0 sowie eine weitere im Bereich von 6,0 bis 7,5 [31]. Gelegentlich zeigt sich zudem eine weitere Spitze im Bereich von 4,0 [31]. In einer Auswertung des deutschen MS-Registers war der Großteil der Patienten (51 %) uneingeschränkt gehfähig (EDSS < 4), während 28 % auf eine Gehhilfe (EDSS ≥ 6,0) und 6 % auf einen Rollstuhl angewiesen waren (EDSS ≥ 8) [52]. Von den Patienten im MS-Register konnten sich zum untersuchten Zeitpunkt 60 % der Patienten > 50 Jahre und 40 % der Patienten > 60 Jahre noch 100 m ohne Gehhilfe fortbewegen (EDSS < 6,0).

Die EDSS ist die derzeit am weitesten verbreitete Methode zur Einschätzung der klinischen Progression der MS. Im Hinblick auf methodische Limitation im Zusammenhang mit ihrer Anwendung wurde 1999 zusätzlich der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) entwickelt, der aus insgesamt drei Komponenten zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit unterschiedlicher Domänen besteht (Aufbau und Auswertung des MSFC sind ebenfalls in Modul 4 ausführlich beschrieben) [53]. Der MSFC besitzt im Vergleich zur EDSS verschiedene methodische Vorteile, wie beispielsweise die Erhebung von Domänen, die von der EDSS unzureichend abgedeckt werden (z. B. kognitive Beeinträchtigung) oder einen größeren Schutz vor Verzerrungen durch subjektive Wahrnehmungen. Für die EDSS hingegen spricht, dass er als Erhebungsinstrument stärker als der MSFC etabliert ist und die Ergebnisse im Vergleich intuitiver interpretiert werden können.

Komorbiditäten

MS-Patienten erleben häufiger als die Allgemeinbevölkerung neben den – oft schwerwiegenden – Symptomen ihrer Erkrankung weitere psychosoziale, kognitive und physiologische Komorbiditäten. Zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger auftretende Komorbiditäten sind Depressionen, Bluthochdruck, chronische Lungenerkrankungen und Angststörungen [54]. Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Prävalenz einiger Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hyperlipidämie) während die Prävalenz speziell der psychiatrischen

Komorbiditäten gleich bleibt [54]. Bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit der einzelnen Komorbiditäten bestehen hierbei Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Während Frauen zusätzlich zur MS häufiger an Lungenerkrankungen und psychiatrischen Störungen wie Depression, Angststörungen, bipolaren Störungen oder Schizophrenie leiden, treten bei Männern mit einer vergleichsweise höheren Prävalenz Bluthochdruck, Diabetes und Epilepsie [55].

Speziell Depression ist ein bedeutendes Problem in der MS-Therapie; etwa 60 % der MS-Patienten leiden zumindest zeitweise an einer Depression. Als mögliche Folge der hohen Prävalenz der Depression liegt die Selbstmordrate unter MS-Patienten etwa 7,5-fach höher als bei Kontrollpersonen gleichen Alters [56, 57].

Lebensqualität von Patienten mit MS

Patienten mit MS berichten durchgehend von niedriger Lebensqualität durch ihre Erkrankung, die sich zudem mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe weiter verschlechtert [58, 59]. Insbesondere neurologische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen und Fatigue belasten MS-Patienten [60, 61]. Wie eine von der DMSG durchgeführte Studie zeigt, haben die „unsichtbaren" Symptome einen großen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit von MS-Patienten: etwa 80 % der Patienten gaben an, dass die MS ihre Arbeitsproduktivität einschränkt, wobei Fatigue (63 %) und Schwierigkeiten beim Denken (38 %) als die am stärksten belastenden Symptome genannt wurden [62]. Patienten können dadurch in geringerem Umfang am Arbeitsleben teilnehmen; in der Untersuchung erhielten bereits 18,5 % der Patienten mit milder Erkrankung (EDSS 0 – 3) einer Erwerbsunfähigkeitsrente [62].

MS ist jedoch nicht nur für die Patienten selbst belastend, sondern führt auch bei den Angehörigen und den pflegenden Personen zu merkbaren Einschnitten in deren Lebensqualität. Die Belastung durch die MS führt bei den Betroffenen zu schwerwiegenden Belastungen des emotionalen Gleichgewichts und erfordert von den Familienmitgliedern eine andauernde Anpassung durch das Fortschreiten der Erkrankung. Betroffene Familien berichten in dieser Situation häufig von Angstgefühlen und Wut, während sie versuchen mit den Unsicherheiten und Veränderungen umzugehen, die sich aus der MS ergeben [63].

Diagnose

Vor der Diagnosestellung der MS müssen zunächst andere Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild, wie z. B. entzündliche, infektiöse, genetische, metabolische, neoplastische oder spinale Erkrankungen differenzial-diagnostisch ausgeschlossen werden [31]. Derzeit gibt es kein einzelnes klinisches Symptom und keinen einzelnen diagnostischen Test, der die Diagnose der MS sicher ermöglichen würden. Die Diagnose der MS basiert daher zum jetzigen Zeitpunkt auf der Integration verschiedener Ergebnisse aus klinischen, bildgebenden und labortechnischen Untersuchungen.

Das derzeit geläufigste System (nach einer Befragung der Multiple Sclerosis International Federation von 96 % der befragten Länder verwendet [64]) sind die Diagnosekriterien nach McDonald. Die McDonald-Kriterien wurden erstmalig 2001 formuliert und im Laufe der folgenden Jahre zunehmend verfeinert. Ein letztes Update der McDonald-Kriterien erfolgte im Jahr 2017, in das auch die Erkenntnisse der MAGNIMS-Gruppe[3], einem europäischen Netzwerk zur Definition des Stellenwerts der MRT für Diagnose und Management der MS, aus dem Jahr 2016 eingingen. Zur Diagnose der MS wurden in den Studien zu Ozanimod die zu diesem Zeitpunkt verfügbaren McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2010 angewandt. Im Vergleich zur aktuell gültigen Fassung, galten zu diesem Zeitpunkt vergleichsweise strengere Diagnosekriterien, bei denen die Feststellung der MS weniger häufig war. Die seitdem erfolgten Änderungen ermöglichen in erster Linie eine schnellere MS-Diagnose. So können Patienten die in älteren Fassungen der McDonald-Kriterien mit KIS diagnostiziert worden wären, heute früher mit RRMS diagnostiziert werden [30, 65].

Entsprechend den aktuellen McDonald-Kriterien erfolgt die Diagnose der MS durch den Nachweis der zeitlichen (*dissemination in time*) und räumlichen Verteilung (*dissemination in space*) der Symptomatik. Im Allgemeinen wird als zeitliche Verteilung das Auftreten von mindestens zwei unabhängigen klinischen Attacken (gleichbedeutend mit dem Begriff „Schub“) gewertet, während der Nachweis der räumlichen Verteilung über das Auftreten von mindestens zwei klinisch objektivierbaren Läsionen in unterschiedlichen Regionen des ZNS geführt wird. Beim Vorliegen nur einer klinischen Attacke bzw. nur einer Läsion muss die zeitliche bzw. die räumliche Verteilung der Symptome über andere Kriterien wie z. B. weitere MRT-Untersuchungen oder den Nachweis spezifischer oligoklonaler Banden (nur in Bezug auf die zeitliche Verteilung) in der Rückenmarksflüssigkeit gegeben sein (vgl. Tabelle 3-1). [30]

In jedem Fall darf die Diagnose der MS nur dann gestellt werden, wenn die McDonald-Kriterien erfüllt sind und die klinische Symptomatik nicht durch eine andere Erkrankung als MS besser erklärt würde. [30]

Tabelle 3-1: MS-Diagnose-Kriterien nach McDonald (Update 2017)

Anzahl klinischer Attacken	**Anzahl der Läsionen mit objektivierbarer klinischer Evidenz**	**Zusätzlich notwendige Daten zur Diagnosestellung der MS**
≥2	≥2	Keine[1]
≥2	1 (und eindeutige historische Evidenz für eine vorherige Attacke, die auf eine Läsionen in einer anderen anatomischen Region hindeutet[2])	Keine[1]

[3] MAGNIMS: Magnetic Resonance Imaging in MS

Anzahl klinischer Attacken	Anzahl der Läsionen mit objektivierbarer klinischer Evidenz	Zusätzlich notwendige Daten zur Diagnosestellung der MS
≥2	1	Räumliche Verteilung gezeigt durch eine zusätzliche klinische Attacke, die eine andere betroffene ZNS-Region nahelegt, ODER über MRT[3]
1	≥2	Zeitliche Verteilung gezeigt durch zusätzliche klinische Attacke ODER durch MRT[4] ODER durch Nachweis spezifischer oligoklonaler Banden in der Rückmarksflüssigkeit[5]
1	1	Räumliche Verteilung gezeigt durch eine zusätzliche klinische Attacke, die eine andere betroffene ZNS-Region nahelegt, ODER über MRT[3] UND Zeitliche Verteilung gezeigt durch eine zusätzliche klinische Attacke ODER durch MRT[4] ODER durch Nachweis spezifischer oligoklonaler Banden in der Rückmarksflüssigkeit[5]

[1]) Keine zusätzlichen Tests zum Nachweis der räumlichen und zeitlichen Verteilung notwendig. Dennoch sollte, sofern möglich, bei allen Patienten, bei denen der Verdacht einer MS besteht, eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt werden. Eine spinale MRT oder die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit sollte zudem bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen zum Nachweis der MS keine ausreichende Evidenz aus Klinik oder MRT zur Verfügung steht, die sich anders als mit typischem KIS präsentieren, oder die eine ansonsten untypische Ausprägung zeigen. Verlaufen diese Tests negativ, sollte die MS-Diagnose nur mit Vorsicht gestellt und andere Diagnosen in Betracht gezogen werden.

[2]) Am sichersten anzusehen ist die klinische Diagnose aufgrund objektiver klinischer Befunde für zwei Attacken. In der Abwesenheit dokumentierter, objektiver neurologischer Befunde kann das Auftreten vergangener Ereignisse, deren Symptomatik und Verlauf charakteristisch für eine entzündliche, demyelinisierende Attacke sind, als belastbare historische Evidenz für eine vergangene Attacke angesehen werden. Zumindest eine der beiden Attacken sollte aber auf objektiven Befunden beruhen. Vorsicht ist geboten, wenn keine objektive Evidenz für eine Attacke vorliegt.

[3]) Räumliche Verteilung kann nachgewiesen werden durch mindestens eine T2-hyperintense Läsion mit MS-typischer Charakteristik in mindestens zwei der folgenden vier Regionen des ZNS: Periventrikuläre, kortikale oder juxtakortikale, infratentorielle Region im Gehirn oder im Rückenmark.

[4]) Zeitliche Verteilung kann nachgewiesen werden durch das gleichzeitige Auftreten Gd-anreichernder und nicht Gd-anreichernder Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt oder durch eine neue Gd-anreichernde Läsion bei einer Nachfolge-MRT-Untersuchung unabhängig vom Zeitpunkt der vorangegangenen MRT-Untersuchung

[5]) Das Auftreten spezifischer oligoklonaler Banden in der Rückenmarksflüssigkeit gilt nicht automatisch als Nachweis der zeitlichen Verteilung, kann aber die Notwendigkeit des Nachweises einer weiteren klinischen Attacke ersetzen.

Quelle: Thompson et al. 2018 [30]. Gd: Gadolinium; MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose

Klinisches Management der MS

Therapieziele

Da eine Heilung der MS zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist, zielt die Therapie der MS auf eine Verzögerung der Erkrankungsprogression und eine Linderung der Krankheitslast. Im Einzelnen umfassen die derzeitigen MS-Therapieziele eine weitestgehende Schubfreiheit, d. h.

das Verhindern des Auftretens neuer klinischer Symptome, das Stoppen oder zumindest die Verzögerung der Behinderungsprogression und die Maximierung der Lebensqualität der Patienten [66]. Ein weiteres Ziel ist die Verzögerung der subklinischen Erkrankungsprogression, messbar z. B. mit bildgebenden Verfahren wie der MRT [66].

Neuste wissenschaftliche Erkenntnisse legen nahe, dass es sinnvoll ist, der Krankheitsaktivität so früh wie möglich zu begegnen und dadurch negative Langzeitauswirkungen der Erkrankung, wie z. B. einer schnelleren Behinderungsprogression oder einer früheren Berentung, für den Patienten zu vermindern [14, 67, 68]. Eine umfassende Behandlungsstrategie sollte hierbei möglichst die Erkenntnisse zu pathologischen Prozessen in weißer wie grauer Substanz im frühen Verlauf der Erkrankung berücksichtigen und dadurch helfen, die physische und kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten länger zu erhalten [69, 70].

Therapieschema

Das klinische Management der MS ruht zentral auf den folgenden drei Säulen:

- Symptomorientierte Therapie
- Therapie des akuten Schubs
- Verlaufsmodifizierende Therapie (*disease-modifying therapy*, DMT)

Für das vorliegende Dossier sind hierbei ausschließlich die Optionen zur verlaufsmodifizierenden Therapie relevant, da auch Ozanimod dieser Therapiegruppe zuzurechnen ist.

Für den deutschen Versorgungskontext relevante Empfehlungen zur verlaufsmodifizierenden Therapie finden sich insbesondere in den Leitlinien der Deutschen Neurologischen Gesellschaft (DGN), einer evidenzbasierten S2e-Leitlinie, die auf einer systematischen Recherche beruht und vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) seit 2011 im Auftrag überarbeitet und weiterentwickelt wird [29]. Die aktuellste Version der Leitlinie stammt aus 2012 und wurde 2014 letztmalig aktualisiert. Diese Version ist derzeit auf der Website der DGN nicht verfügbar, da neuere Entwicklungen der letzten Jahre (z. B. neue Therapieoptionen, neue Erkenntnisse zu Wirksamkeit oder Sicherheit bestehender Therapieoptionen) noch nicht berücksichtigt sind. Eine überarbeitete Version der DGN-Leitlinie wird für das Jahr 2020 erwartet. Zusätzlich ergänzt das KKNMS die Leitlinie der DGN um praktische Therapieempfehlungen in Form eines Qualitätshandbuchs für Ärzte, das jährlich neu aufgelegt wird [71].

Verlaufsmodifizierende Therapie

In ihrer Leitlinie differenzieren DGN und KKNMS in ihrem Stufenschema zur verlaufsmodifizierenden Therapie zwischen den Verlaufsformen KIS, RRMS und SPMS einerseits sowie zwischen Patienten mit milder/moderater (d. h. nicht hochaktiver) Erkrankung und Patienten mit (hoch-)aktiver Erkrankung andererseits. Grundsätzlich erschwert wird die

Auswahl geeigneter Arzneimittel dadurch, dass zumindest bis zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr wenig Evidenz zum direkten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe vorliegt.

In Bezug auf die Behandlung von RRMS-Patienten mit nicht hochaktiver Krankheitsaktivität empfiehlt die DGN-Leitlinie den Einsatz von IFN β, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid. Insbesondere wird das gute Nutzen-Risiko-Profil von Glatirameracetat und IFN β hervorgehoben, wobei bei IFN β nicht zwischen den beiden Formen 1a und 1b unterschieden wird. Diese Behandlungsempfehlung spiegelt sich in der aktuellen Versorgungssituation wider. Gemäß Arzneiverordnungs-Report 2019 stellten IFN β und Glatirameracetat mit 43,9 % neben Dimethylfumarat (19,4 %) und Teriflunomid (16,9 %) den Großteil der im Jahr 2018 verordneten Tagesdosen in der Behandlung der MS dar [72]. Damit sind IFN β und Glatirameracetat nach wie vor als Standardtherapie für die Behandlung der RRMS anzusehen [54].

Im Falle der hohen Krankheitsaktivität empfiehlt die DGN-Leitlinie Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab als mögliche Therapien [29].

Die Empfehlungen der deutschen DGN-Leitlinie werden grundsätzlich durch internationale Leitlinien bestätigt [73-76].

Charakterisierung der Zielpopulation

Laut Fachinformation von Zeposia® ist Ozanimod angezeigt zur Anwendung

> „*bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde"* [77].

Demnach besteht die Zielpopulation von Ozanimod grundsätzlich aus erwachsenen Patienten, die an der schubförmig-remittierenden Form der MS leiden. Weiterhin muss eine durch klinischen Befund oder Bildgebung definierte aktive Erkrankung vorliegen (vgl. die Einschlusskriterien der pivotalen Zulassungsstudien in Modul 4).

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch vom 08.04.2020 eine Aufteilung des Anwendungsgebietes entsprechend der Vorbehandlung und/oder der Krankheitsaktivität der Patienten vorgenommen (vgl. auch Abschnitt 3.1.1). Hieraus ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen bzw. Teilpopulationen:

1) Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (**RRMS1**)
2) Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (**RRMS2**)

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im folgenden Text und den folgenden Tabellen die Abkürzungen RRMS1 und RRMS2 zur Bezeichnung der beiden Zielpopulationen verwendet.

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.

Eine frühzeitige Therapie der MS kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen

Wie im vorherigen Abschnitt (vgl. „Therapieziele“ auf S. 22ff) beschrieben, besteht derzeit keine Möglichkeit zur Heilung der MS. Die Therapieziele der MS richten sich daher primär auf die Beschränkung der Krankheitsprogression und damit zusammenhängend auf die Verhinderung neuer bzw. die Linderung bestehender Symptome. Kernelement der derzeitigen MS-Behandlung sind die Wirkstoffe der verlaufsmodifizierenden Therapie. Diese setzen an Prozessen an, die entscheidend an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind, vermindern dadurch die Schubrate und verzögern das Fortschreiten der Erkrankung [8].

Typisch für die MS ist, dass es durch die auftretenden Entzündungsreaktionen zu einem morphologisch bereits im Anfangsstadium messbaren Verlust von Nervenfasern kommt. Dieser bleibt klinisch jedoch oft unbemerkt, da umliegende Areale die Funktionsstörungen zunächst auffangen (sogenannte neurologische Reserve) [69]. Erst wenn der Verlust an Nervenfasern eine kritische Schwelle überschreitet, d. h. die neurologische Reserve „aufgebraucht“ ist, kommt es zu irreversiblen neurologischen Störungen beim Patienten. Zu Beginn der Erkrankung ist der Organismus zudem meist noch in der Lage die Demyelinisierung der Axone bis zu einem gewissen Grad durch Remyelinisierung auszugleichen. Hierdurch können sich die Symptome eines Schubes im Laufe der Zeit zurückbilden [69, 70]. Diese Fähigkeit nimmt im Verlauf der Erkrankung und in höherem Alter zunehmend ab, so dass viele Schäden irreversibel bleiben.

Im Hinblick auf diesen Aspekt der Pathogenese ist eine zunehmende Anhäufung von Evidenz zu beobachten, die für einen frühen Behandlungsbeginn spricht, mit dem Ziel die Entstehung irreversibler Schädigungen zu vermeiden [69]. Eine 2017 durchgeführte Studie konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass mit jedem Jahr, um dass die Initiierung der verlaufsmodifizierenden Therapie nach Beginn der Erkrankung verzögert wurde, das relative Risiko einen EDSS-Wert von 4, d. h. eine bedeutende Erkrankungsprogression, zu erreichen, um 7,4 % gesteigert war [78]. Bei einem bedeutenden Anteil der RRMS-Patienten geht der Krankheitsverlauf zudem innerhalb von 10 bis 15 Jahren in eine SPMS über (vgl. „Verlaufsformen“, S. 15ff) [31], was durch eine frühzeitige effiziente Therapie verzögert werden kann [67, 68, 79].

Diese Beobachtungen unterstreichen, dass eine frühzeitige verlaufsmodifizierende Therapie wichtig ist, um die klinische Entwicklung der MS vorteilhaft beeinflussen zu können und irreversible Schäden zu vermeiden (vgl. Abbildung 3-2). Im Besonderen gilt dies für Patienten

mit hochaktiver Erkrankung, da diese durch das erhöhte Risiko von Schüben in gesteigertem Ausmaß gefährdet sind, Schäden zu akkumulieren [35, 80].

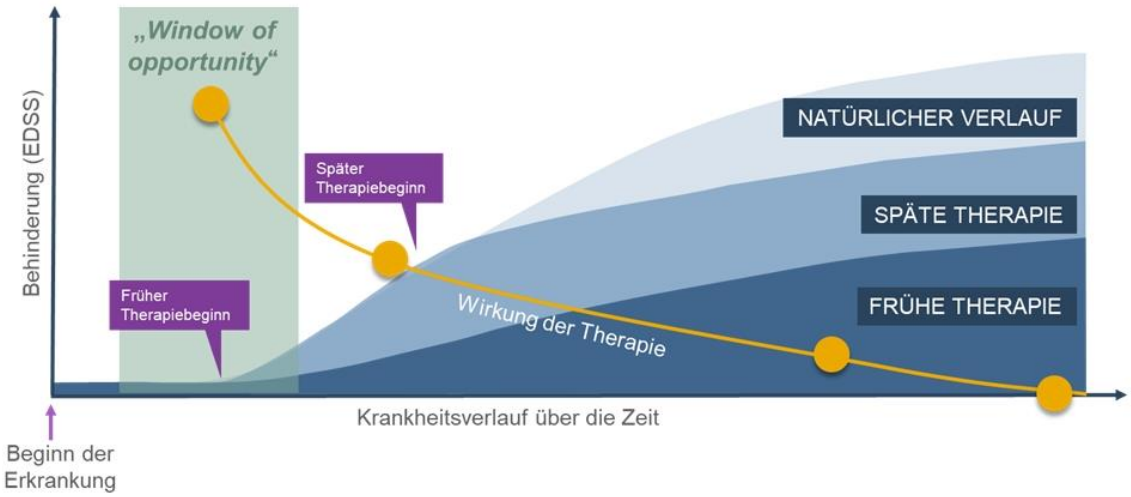

Abbildung 3-2: Ein möglichst frühzeitiger Beginn der MS-Therapie vermindert die Spätfolgen der Erkrankung
Ein möglichst frühzeitiger Beginn der MS-Therapie sowie die zeitnahe Optimierung der Behandlung, sofern die Erkrankung trotz Therapie weiter fortschreitet, sind kritische Schritte zur Minimierung der Spätfolgen der Erkrankung. Für beide Schritte existiert ein limitiertes Zeitfenster, in denen die Wirkstoffe ihre maximale Effizienz in der Verhinderung der Erkrankung ausspielen können. Modifiziert nach: Ziemssen *et al.* 2016 [69] und Diaz *et al.* 2019 [80]. EDSS: Expanded Disability Status Scale

Innerhalb der MS-Therapie lassen sich verschiedene Wirkstoffgruppen unterscheiden

Seit der Einführung von IFN β-1b als erstem verlaufsmodifizierenden Wirkstoff in den 1990er-Jahren wurden für die Behandlung der RRMS eine Reihe weiterer Wirkstoffe zugelassen (siehe Abbildung 3-3), die sich in ihrer Wirkweise, ihrer Wirksamkeit, ihrem Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil sowie der Darreichungsform voneinander unterscheiden. Grundsätzlich lassen sich aus der klinischen Praxis heraus zwei Hauptgruppen definieren: Die Basistherapeutika und die Wirkstoffe zur Eskalationstherapie.

Gemäß der Leitlinie der DGN werden den Basistherapeutika die parenteralen Wirkstoffe IFN β-1a, Pegyliertes(Peg)-IFN β-1a, IFN β-1b und Glatirameracetat sowie die oralen Wirkstoffe Teriflunomid und Dimethylfumarat zugerechnet [29]. Fingolimod, Natalizumab, Alemtuzumab hingegen bilden die Gruppe der Eskalationstherapie, zu denen zusätzlich noch die neueren Wirkstoffe Cladribin und Ocrelizumab gezählt werden können [29, 71].

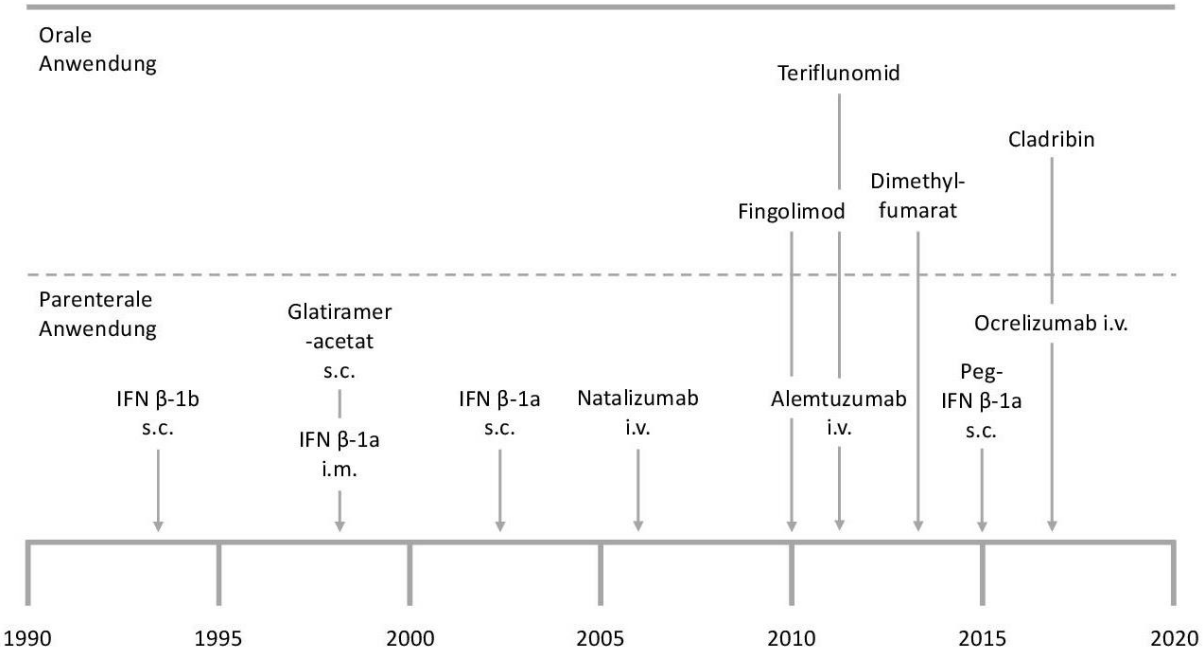

Abbildung 3-3: Überblick über zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der RRMS
Modifiziert nach: Marziniak *et. al.* 2016 [81]. I. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; IFN: Interferon; s. c.: subkutan

Parenterale Basistherapeutika besitzen ein mildes Sicherheitsprofil bei moderater Wirksamkeit

Parenterale Basistherapeutika, zu denen Glatirameracetat und die Interferone gezählt werden, zeichnen sich durch ein vergleichsweise mildes Sicherheitsprofil aus. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Interferone zählen grippeähnliche Symptome, insbesondere Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Asthenie [82-85]. Im Zusammenhang mit der Glatirameracetat-Anwendung werden sehr häufig Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet, die sich auf die s. c. Darreichung zurückführen lassen.

Unter den parenteralen Basistherapeutika zeigen etwa 25 % der Patienten ein suboptimales Ansprechen [86-89]; in klinischen Studien erlebte der Großteil der Patienten (66 – 73 %) während der Therapie mit IFN β oder Glatirameracetat innerhalb von 2 Jahren einen weiteren Krankheitsschub und bei etwa 20 % trat eine Behinderungsprogression auf [90-94].

Aufgrund der Kombination aus vergleichsweise mildem Sicherheitsprofil einerseits und akzeptabler Wirksamkeit andererseits gelten die parenteralen Basistherapeutika als Goldstandard in der Basistherapie der RRMS [29].

Die oralen Therapien Teriflunomid und Dimethylfumarat sind ähnlich wirksam wie parenterale Basistherapeutika

Teriflunomid und Dimethylfumarat sind orale Therapien, deren Wirksamkeit im Bereich der parenteralen Basistherapeutika gesehen wird. Für Teriflunomid liegt direkt vergleichende

Evidenz in Form einer aktiv kontrollierten Studie gegenüber IFN β-1a vor, wobei ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit nicht gezeigt werden konnte [95]. Für Dimethylfumarat liegt indirekt vergleichende Evidenz gegenüber Glatirameracetat aus einem offenen Vergleichsarm der Studie CONFIRM vor [96]. Die CONFIRM-Studie war formal nicht auf einen Vergleich gegenüber Glatirameracetat ausgelegt, dennoch deuten die Ergebnisse auf einen Vorteil von Dimethylfumarat bezüglich der Schubrate hin (Jährliche Schubrate: 0,286 unter Dimethylfumarat vs. 0,401 unter Glatirameracetat, p = 0,013). Dadurch ist Dimethylfumarat möglicherweise als wirksamer als Teriflunomid einzustufen [97].

Die Sicherheitsprofile von Teriflunomid und Dimethylfumarat sind gut charakterisiert. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Teriflunomid sind Haarausfall (Alopezie), erhöhte Leberwerte sowie gastrointestinale Beschwerden. Letztere treten auch vermehrt unter Therapie mit Dimethylfumarat auf, ebenso wie ein vorübergehendes Erröten der Haut (auch als „Flush“ bezeichnet) [98]. Unter Dimethylfumarat kam es in sehr seltenen Fällen außerdem zum Auftreten einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), assoziiert mit einer langanhaltenden Lymphopenie [99].

Dementsprechend werden Teriflunomid und Dimethylfumarat in der Leitlinie der DGN in ähnlichen Fällen empfohlen wie parenterale Basistherapeutika [29]. Vom G-BA werden beide Wirkstoffe aufgrund ihres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Ozanimod angesehen [39]. Für beide Therapien konnte ein Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung nicht gezeigt werden [100, 101].

Eskalationstherapeutika weisen eine hohe Wirksamkeit aber ein komplexes Sicherheitsprofil auf

Die Wirkstoffe der Eskalationstherapie, zu denen die Wirkstoffe Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab und Ocrelizumab gezählt werden, gelten gemeinhin als besser wirksam als die Basistherapeutika. Tatsächlich ist eine statistisch signifikant niedrigere Schubrate gegenüber der Behandlung mit IFN β für Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab und Ocrelizumab nachgewiesen [33, 34, 102, 103]. Für Alemtuzumab und Ocrelizumab konnte zudem eine Verzögerung der Behinderungsprogression[4] im Vergleich zu IFN β gezeigt werden [34, 102].

Der besseren Wirksamkeit der Wirkstoffe der Eskalationstherapie steht ein komplexes Sicherheitsprofil gegenüber, das mit dem Risiko des Auftretens teils schwerwiegender oder sogar lebensgefährlicher Nebenwirkungen verbunden ist. Das komplexe Sicherheitsprofil spiegelt sich auch in den zugelassenen Anwendungsgebieten: Im Fall von Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab ist die Zulassung ausschließlich auf vorbehandelte Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Patienten mit rasch-fortschreitenden schweren Verläufen

[4] Für Alemtuzumab nur in einer der Zulassungsstudien (CARE-MS II) nachgewiesen.

beschränkt. Auch Cladribin ist ausschließlich für hochaktive Verlaufsformen zugelassen [33, 102, 103].

Als mögliche schwerwiegende Nebenwirkung aufgrund der immunsuppressiven Wirkweise besteht beispielsweise bei der Anwendung von Natalizumab, Ocrelizumab und Fingolimod ein ernstzunehmendes Risiko für eine PML [33, 34, 103]. Hierbei handelt es sich um eine opportunistische Infektion durch reaktiviertes John-Cunningham-Virus (JCV), die tödlich verlaufen oder zu schweren Behinderungen führen kann [33].

Zusätzlich zu einem generell erhöhten Infektionsrisiko, das mit allen immunsupprimierenden Therapien einher geht, werden die monoklonalen Antikörper substanzspezifisch mit weiteren, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Im Zusammenhang mit der Alemtuzumab-Therapie wird von einem erhöhten Risiko für Autoimmunstörungen wie Schilddrüsenstörungen, Zytopenien und Nephropathien berichtet [102]. Das Auftreten neuer kardiovaskulärer und hepatischer Nebenwirkungen, die in enger zeitlicher Verbindung mit der Alemtuzumab-Infusion standen, führten außerdem dazu, dass die Anwendung auf Empfehlung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA weiter eingeschränkt wurde [104]. Demnach erstreckt sich das Anwendungsgebiet von Alemtuzumab nun auf vorbehandelte RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sowie auf Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS [102, 104].

Unter Natalizumab zeigte sich eine erhöhte Inzidenz toxischer Hepatitiden, behindernder Arthralgien und allergischer Reaktionen [103]. Bei den monoklonalen Antikörpern ergeben sich viele Nebenwirkungen zudem aus ihrer Darreichungsform als i. v. Infusion; infusionsbedingte Reaktionen wie Schwindel, Übelkeit und Ermüdung sind häufige Nebenwirkungen der Anwendung [33, 34, 103].

Unter Fingolimod schließlich können Hepatotoxizität, Infektionen, Makulaödeme, maligne Hautveränderungen und Verschlechterung der Lungenfunktion auftreten; die Einleitung der Fingolimod-Therapie sollte zudem unter kontinuierlichem kardialen Monitoring erfolgen, um die Gefahr von kardialen Komplikationen zu minimieren [33].

Zu den bereits beschriebenen Problemen aufgrund von Nebenwirkungen kommt speziell für Alemtuzumab, Ocrelizumab und Cladribin noch das Problem der schlechten Steuerbarkeit des Therapieeffekts hinzu. Bei diesen beiden Wirkstoffen handelt es sich um Lymphozytendepletierende Therapien, die zu einer lange anhaltenden Reduktion der Lymphozyten führen. Nach Ende der letzten Infusion erreicht die Lymphozytenzahl erst nach einer verhältnismäßig langen Zeit von etwa 6 – 12 Monaten (Alemtuzumab [102]) bzw. bis zu 30 Monaten (Ocrelizumab [34]) wieder ihre Ausgangswerte. Bei Cladribin dauert es nach der letzten Dosis ca. 7 bis 22 Monate bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich liegt [32]. Die lange Wirkzeit macht es schwierig kurzfristig auf potentielle Risiken wie z. B. Lymphopenien oder Infektionen zu reagieren. Auch ein Therapiewechsel wird durch eine langfristige Reduktion der Lymphozyten erschwert bzw. verzögert, da immunmodulierende Therapien regelhaft erst begonnen werden können, wenn die Lymphozytenzahl im Normbereich liegt [71].

Entsprechend ihres komplexen Sicherheitsprofils kommen die Wirkstoffe der Eskalationstherapie nur für solche Patienten infrage, in denen das erhöhte Risiko der Behandlung durch eine höhere Krankheitslast gerechtfertigt ist. Dies spiegelt sich nicht nur in den zugelassenen Anwendungsgebieten (siehe oben), sondern auch in den gültigen Empfehlungen der Fachgesellschaften: Die DGN und das KKNMS empfehlen die Anwendung von Fingolimod, Cladribin und den monoklonalen Antikörpern daher explizit nur zur Behandlung von RRMS-Patienten, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt [29, 71]. Auch der G-BA veröffentlichte Therapiehinweise, nach welchen der Einsatz von Alemtuzumab und Natalizumab aufgrund der mit ihrer Anwendung verbundenen Nebenwirkungen gegenüber den weiteren, zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln kritisch abzuwägen ist [105, 106]. Die Anwendung habe laut G-BA zudem in strengen Grenzen innerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

Es fehlt an effektiven Therapien, die aufgrund geringerer Risiken früher eingesetzt werden können

Zum jetzigen Zeitpunkt erfolgt die verlaufsmodifizierende Therapie der RRMS vorwiegend mit Hilfe der Wirkstoffe der Basis- und der Eskalationstherapie.

Im Vergleich zu den Eskalationstherapeutika ist die Wirksamkeit der Basistherapeutika weniger stark ausgeprägt. Andererseits geht von ihnen auf Grund ihres vorteilhaften Sicherheitsprofil ein geringeres Risiko für die Patienten aus, weshalb sie sich besonders für den frühen Einsatz im Krankheitsverlauf sowie bei Patienten mit mildem Krankheitsverlauf etabliert haben.

Die bisher verfügbaren Eskalationstherapeutika hingegen gelten als hochwirksam, werden aber mit einer Reihe von teils schwerwiegenden bis hin zu tödlichen Nebenwirkungen assoziiert, was eine genaue Abwägung ihrer Anwendung erfordert. Aufgrund dessen werden die Wirkstoffe der Eskalationstherapie nur für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver Erkrankung und schwerem Krankheitsverlauf empfohlen.

Zusammengefasst besteht in der RRMS demnach ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einem Arzneimittel mit ausgeprägter Wirksamkeit, dessen Einsatz nicht durch schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird.

Gleichzeitig sollte ein solches Arzneimittel mit einer möglichst niedrigen therapeutischen Last für den Patienten verbunden sein. Ziel der Verringerung der therapeutischen Last ist es einerseits eine hohe Therapieadhärenz des Patienten zu erreichen, um damit die Effektivität der MS-Therapie zu optimieren. Andererseits sollen die Einschränkungen der Lebensqualität, die der Patient durch die Arzneimitteltherapie erfährt, soweit wie möglich minimiert werden.

Ozanimod verbindet hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil

Ozanimod ist ein Wirkstoff, der den zuvor beschriebenen therapeutischen Bedarf nach einem hoch wirksamen Arzneimittel mit vorteilhaftem Sicherheitsprofil decken kann. In den Zulassungsstudien Sunbeam und Radiance zeigte Ozanimod bei Patienten eine gegenüber IFN β-1a deutlich überlegene Wirksamkeit – und dies unabhängig von der Krankheitsaktivität (vgl. Modul 4). Auch wenn keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, ist Ozanimod damit als ähnlich wirksam wie Wirkstoffe der Eskalationstherapie einzuschätzen.

Die Wirkweise von Ozanimod, die auf der reversiblen Retention von Lymphozyten in den Lymphknoten basiert, ermöglicht eine gute Steuerbarkeit der Therapie (vgl. Modul 2). Selbst beim Auftreten möglicher Komplikationen wie Leukopenien, kann die Lymphozytenzahl durch das Absetzen des Wirkstoffs (im Median nach 30 Tagen [77]) rasch wieder auf Normalwerte geführt werden. Zudem bestehen Hinweise, dass Ozanimod insbesondere die Anzahl derjenigen Lymphozyten reduziert, die zur Pathogenese der MS beitragen, während die Immunabwehr weitgehend unbeeinflusst bleibt. Dies zeigte sich in den Phase-3-Studien an den Infektionsraten, die vergleichbar mit den Raten unter IFN β waren [107, 108].

Nach bisherigen Erkenntnissen ermöglicht Ozanimod zudem durch Modulation der Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Achse im ZNS einen potentiell neuroprotektiven Effekt (vgl. Modul 2). Die Modulation der S1P-Achse wird mit einer verbesserten Prävention vor Demyelinisierung und einer stärkeren Remyelinisierung bereits geschädigter Axone in Verbindung gebracht [109]. Und in der Tat führte die Ozanimod-Anwendung sowohl im Vergleich zu Placebo in der Phase-2-Studie Radiance Part A als auch in den aktiv-kontrollierten Phase-3-Studien Radiance Part B und Sunbeam zu einer gegenüber den Ausgangswerten reduzierten Neurofilament-Konzentration im Serum [110].

Darüber hinaus zeigt Ozanimod im Gegensatz zu den Wirkstoffen der Eskalationstherapie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder potentiellen Risiken, die seine Anwendungsmöglichkeiten einschränken würden. Das Sicherheitsprofil von Ozanimod ist insgesamt vorteilhaft und im Ausmaß der Sicherheit vergleichbar zu dem von IFN β-1a bzw. in manchen Punkten – wie z. B. grippeähnliche Symptome – sogar deutlich günstiger (vgl. Modul 4).

Ozanimod ist als orale Darreichungsform verfügbar, die Anwendung erfolgt einmal täglich in einer Dosierung von 0,92 mg [77]. Damit ermöglicht Ozanimod eine unkomplizierte und unaufwändige Anwendung durch den Patienten. Durch die Aufnahme einer stufenweisen Dosierung in die Fachinformation, wird der „*First-Dose*"-Effekt auf die Herzfrequenz im Vergleich zu Fingolimod auf ein klinisch weniger relevantes Maß abgeschwächt [77]. Eine eingehende sechsstündige Überwachung, wie sie vor Beginn der Therapie mit Fingolimod vorgeschrieben ist, muss bei der Anwendung von Ozanimod nur bei denjenigen Patienten erfolgen, bei denen sich Anzeichen für eine solche kardiale Vorbelastung bereits in der Vorgeschichte finden oder bei einem initial durchgeführten EKG festgestellt werden [33, 77].

Im Gegensatz zu anderen MS-Wirkstoffen, die meist per Injektion oder Infusion verabreicht werden müssen, stellt die Anwendung von Ozanimod aufgrund der oralen, einmal täglichen Darreichung und der geringeren Monitoring-Auflagen eine deutlich geringere therapeutische

Last für den Patienten dar. Die Auswirkungen dieser geringeren therapeutischen Last zeigen sich einerseits an den sehr guten Therapieadhärenz-Raten in den Phase-3-Studien, andererseits auch an der im Vergleich zu IFN β-1a geringeren Rate von Therapieabbrüchen:

- Radiance Part B
  Gesamt 10,2 % (Ozanimod) vs. 14,7 % (IFN β-1a); 7,4 % vs. 11,2 % auf Wunsch des Patienten oder wegen unerwünschter Ereignisse
- Sunbeam
  Gesamt 6,5 % (Ozanimod) vs. 8,0 % (IFN β-1a); 5,8 % vs. 5,8 % auf Wunsch des Patienten oder wegen unerwünschter Ereignisse

Ozanimod verbindet eine hohe Wirksamkeit mit einem vorteilhaften Sicherheits- und Tolerabilitätsprofil, was einen breiten Einsatz der Substanz begünstigt. Gleichzeitig stellt Ozanimod durch die orale Darreichungsform und die fehlende Notwendigkeit des kardialen Monitorings für kardial nicht vorbelastete Patienten, d. h. für die Mehrzahl der Patienten, eine vergleichsweise geringe therapeutische Last dar und verbessert dadurch die Therapieadhärenz und die Verträglichkeit der Therapie. Dies führt letztendlich zu einer Steigerung in der Effektivität der Behandlung und hilft die Lebensqualität der Patienten unter Therapie zu optimieren.

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.

Prävalenz

Die Abschätzung der Prävalenz der MS erfolgt für das vorliegende Dossier anhand der Daten, die vom Bundesversicherungsamt (BVA) für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) ausgewertet werden.[5]

[5] Das BVA wurde zu Beginn des Jahres 2020 in Bundesamt für Soziale Sicherung umbenannt. Da sich die vorliegende Herleitung der Prävalenz auf Informationen aus der Zeit vor 2020 bezieht, wird im Text weiterhin die vorherige Bezeichnung beibehalten, um die Zuordnung zu den relevanten Quellen sicherzustellen.

Beim Morbi-RSA handelt es sich um ein Instrument zum bedarfsgerechten Finanzausgleich zwischen den gesetzlichen Krankenkassen, mit dem Ziel, dass eine Konzentration „*kranker, insbesondere chronisch kranker Versicherter bei einer bestimmten Krankenkasse*“ nicht zu einem Wettbewerbsnachteil betroffener Krankenkassen führt [111]. Die Feststellung der Krankheitslast der einzelnen Patienten erfolgt hierbei unmittelbar anhand der von den Ärzten gestellten Diagnosen und der verordneten Arzneimittel und erfasst die Daten aller Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [111]. Im originären Zweck werden die Morbi-RSA Daten daher für ökonomische Zwecke erhoben und grundsätzlich nicht, um aus epidemiologischer Perspektive die Auftretenshäufigkeit einer Erkrankung zu bestimmen. Dennoch erweist sich hierfür der Datensatz besonders im Vergleich zu Schätzungen und Hochrechnungen auf Basis von Stichprobenuntersuchungen als hochvalide.

Zur Abschätzung der Prävalenz einer Erkrankung in Deutschland, eignet sich der Morbi-RSA als Datengrundlage im Rahmen der Nutzenbewertung besonders aus den folgenden Gründen:

- Dem Morbi-RSA liegt eine Vollerhebung aller GKV-Patienten in Deutschland zugrunde. Damit stehen Informationen aus den aufbereiteten Datensätzen von etwa 72,3 Millionen gesetzlich versicherten Personen in Deutschland zur Verfügung. Dadurch sind die Ergebnisse entsprechender Auswertungen zwangsläufig repräsentativ für die GKV-Population. Zudem entfällt die bei anderen Quellen oft notwendige, annahmenbelastete Hochrechnung aus der zur Verfügung stehenden Stichprobengröße.
- Der Morbi-RSA ist in Form von Ausgleichsjahren organisiert und ermöglicht damit die Auswertung der Daten im Rahmen eines üblichen Populationsbezuges.
- Die berücksichtigten Erkrankungen werden klar, transparent und einheitlich über alle Krankenkassen über hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) und zugrundeliegende Codes der International Classification of Disease and Related Health Problems Version 10 (ICD-10) erfasst.
- Die Ermittlung der Diagnoseprävalenz ist valide:
    - Ausschließliche Berücksichtigung gesicherter ambulanter Diagnosen
    - Berücksichtigung von unbehandelten und behandelten Patienten über Medikationsmuster
    - Zusätzlich Erfassung von stationären Diagnosen

Die Validität des Morbi-RSA zur Abschätzung der Zielpopulation ist im Rahmen der Nutzenbewertung – insbesondere auch in Verfahren zur MS – allgemein anerkannt [36, 38, 100, 112, 113]; des Weiteren bildet er eine wichtige und etablierte Datengrundlage für vergleichbare Fragestellungen in den Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen pharmazeutischen Unternehmern und GKV-Spitzenverband [114].

Zur Berechnung des Morbi-RSA werden zum jetzigen Zeitpunkt die Diagnosen von 80 chronischen, besonders ausgabenintensiven Erkrankungen zunächst in Diagnosegruppen (DxG) erfasst und anschließend zu hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG)

zusammengefasst. Im Ausgleichsjahr 2018, dem aktuellsten Jahr, für das bisher ein Jahresausgleichsbescheid vorliegt, ist die MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in den HMG 072 „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ und HMG 234 „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ abgebildet [115]. Eine Dauermedikation liegt vor, wenn die Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie für mindestens 183 Tage festgestellt wurde. Für die Ableitung der MS-Prävalenz sind beide Risikogruppen gleichermaßen relevant und werden im Folgenden herangezogen.

Die Auswertung des Jahresausgleichsbescheids ergab für 2018 eine Zahl von **247.365 GKV-Patienten**, die unter einer MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS litten, entsprechend einer Gesamtzahl an MS-Patienten in der Gesamtbevölkerung von **281.695 Patienten** (siehe Tabelle 3-2).

Wie oben beschrieben, werden in den HMG 072 und 234 neben der MS noch weitere Erkrankungen erfasst. Die Anzahl der Versicherten in den beiden Risikogruppen entspricht daher nicht zu hundert Prozent der Anzahl der Versicherten mit einer Diagnose MS. Folgende ICD-10-Codes werden in den HMG 072 und 234 erfasst [115]:

- G35.- (Multiple Sklerose)
- G36.- (Sonstige akute Demyelinisation)
- G37.- (Sonstige demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems)

Zur Bestimmung der Prävalenz der MS (ICD-10: G35.-) ist es daher notwendig, die im letzten Schritt ermittelte Anzahl Patienten um die Anzahl der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G36.-, G37.-) zu bereinigen. Auf Grundlage der vom BVA veröffentlichten Informationen ist eine Differenzierung nicht möglich. Aus dieser Problemstellung heraus hatte Sanofi-Aventis im Rahmen der Nutzenbewertung zu Teriflunomid eine individuelle Anfrage an das BVA gestellt und als Antwort erhalten, dass 2010 bei etwa 4 % der Patienten in der relevanten HMG[6] eine andere demyelinisierende Erkrankung des ZNS vorlag [116]. Neuere Angaben zum Anteil der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen im Morbi-RSA liegen nicht vor (auf Anfrage von Celgene wurde Seitens des BVA keine aktuelle Information erteilt); andererseits sind keine Hinweise bekannt, die eine wesentlich andere Verteilung für 2018 im Vergleich zu 2010 erwarten lassen. Tatsächlich weist der annähernde Vergleich mit den vom Statistischen Bundesamt erhobenen Haupt- und Nebendiagnosen vollstationär behandelter Patienten auf ein ähnliches und zeitlich stabiles Verhältnis der beiden Erkrankungsgruppen zueinander hin. Über die Jahre 2008 bis 2017 gesehen, betrug der Anteil vollstationärer Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen (ICD-10: G36.-, G37.-) gegenüber allen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35,-, G36.-, G37,-) konstant etwa 3 – 6 % [117].

[6] Zum Zeitpunkt der Anfrage waren Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen ausschließlich in der HMG 072 „Patienten mit MS“ erfasst. Die Aufteilung der Erkrankung MS in die HMG 072 „MS ohne Dauermedikation“ und HMG 234 „MS mit Dauermedikation“ erfolgte erst ab dem Ausgleichsjahr 2012.

Da entsprechend nicht von einer wesentlichen Verschiebung des Anteils der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS auszugehen ist und zudem keine neuere Daten zur Aufteilung im Morbi-RSA vorliegen, wird für das vorliegende Dossier basierend auf der Anfrage von Sanofi-Aventis ebenfalls von einem Anteil der MS an den HMG 072 und 234 von 96 % ausgegangen.

Dementsprechend ergibt sich für 2018 eine Prävalenz der MS innerhalb der Population der GKV-Versicherten von **237.470 Patienten**, entsprechend einer Prävalenzrate von **326 MS-Patienten je 100.000 Versicherte** (siehe Tabelle 3-2). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland ist von insgesamt **270.427 MS-Patienten** auszugehen.

Tabelle 3-2: Jahresprävalenz der MS in Deutschland 2018

	Anzahl GKV-Patienten 2018	**Anzahl Patienten[3] 2018**
Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	247.365	281.695
HMG 072 – MS ohne Dauermedikation[1]	*131.635*	*149.904*
HMG 234 – MS mit Dauermedikation[1]	*115.730*	*131.791*
Patienten mit MS (ICD-10: G35.-)[2]	**237.470**	**270.427**

[1]) Quelle: Morbi-RSA, Jahresausgleichsbescheid 2018 (Patientenzahl $= \frac{\text{Anzahl VT in HMG}}{365 \text{ Tage}}$) [118]

[2]) Anteil Patienten ICD-10: G35.- an HMG 072 + HMG 234 = 96 %. Quelle: Individuelle Anfrage BVA durch Sanofi-Aventis [116]

[3]) Anzahl Patienten in Gesamtbevölkerung $= \frac{\text{Gesamtbevölkerung 2018}}{\text{Gesamtzahl GKV-Versicherter 2018}} \times$ Anzahl GKV-Patienten [119, 120]

HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; MS: Multiple Sklerose; VT: Versichertentage, ZNS: Zentralnervensystem

Die Validität der gewählten Herangehensweise zeigt sich im Vergleich mit einer Analyse zur Prävalenz der MS in Deutschland, die durch das BVA selbst durchgeführt wurde. Auf Grundlage der Morbi-RSA-Daten hatte das BVA für 2010 eine Zahl von 174.650 Versicherten bestimmt, bei denen in mindestens 2 Quartalen eine ambulante oder stationäre Diagnose MS (ICD-10: G35.-) gestellt wurde [43]. Das in Tabelle 3-2 geschilderte Vorgehen ergibt auf Grundlage des Jahresausgleichsbescheids aus 2010 mit 166.628 Patienten[7] einen sehr ähnlichen Wert. Insofern kann das gewählte Vorgehen als valide Herangehensweise zur Abschätzung der Prävalenz der Erkrankung angesehen werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Validierung der Herangehensweise ergibt sich über eine Auswertung des Versorgungsatlas zur Prävalenz der MS in der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland [122]. Beim Versorgungsatlas handelt es sich um ein Angebot des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi),

[7] Patienten in HMG 072 nach Jahresausgleichsbescheid 2010 [121]: 173.571; Patienten mit MS (ICD-10: G35.-): 173.571 × 96 % = 166.628.

welcher Informationen zur medizinischen Versorgung in Deutschland zur Verfügung stellt. Der Versorgungsatlas basiert auf bundesweiten, pseudonymisierten und krankenkassenübergreifenden Daten aus der Abrechnung vertragsärztlicher Leistungen [122]. Es handelt sich damit um eine Vollerfassung administrativer Daten über die ambulante Versorgung sämtlicher GKV-Patienten.

Der derzeit aktuellste Bericht des Versorgungsatlas zu diesem Thema stammt aus dem Jahr 2018 und berichtet eine Prävalenz der MS für das Jahr 2015 von 223.838 Patienten in der GKV [122]. Im Vergleich dazu ergibt das in Tabelle 3-2 geschilderte Verfahren auf Grundlage des Jahresausgleichsbescheids aus 2015 mit 211.292 Patienten eine sehr ähnliche Zahl[8]. Die leichten Unterschiede zwischen der vom Zi ermittelten Prävalenz und der im Morbi-RSA ermittelten Patientenzahl lassen sich möglicherweise durch die unterschiedliche Auswertungsmethodik erklären. Während im Morbi-RSA nur Patienten in die Analyse eingingen, bei denen im Ausgleichsjahr in mindestens 2 Quartalen eine MS diagnostiziert wurde, wurden von der Analyse des Zi Patienten erfasst, bei denen die erste Diagnose durch eine zweite Diagnose in den drei Folgequartalen bestätigt wurde. Dadurch konnten im Gegensatz zur Morbi-RSA-Analyse auch Patienten in die Zi-Analyse eingehen, deren zweite Diagnose erst im Jahr 2016 erfolgte, wodurch eine tendenziell höhere Prävalenz zu erwarten ist, als durch die Herangehensweise im Morbi-RSA.

Inzidenz

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nur sehr lückenhafte und teils widersprüchliche Erkenntnisse zur Inzidenz der MS in Deutschland vor. Die DGN geht in ihrer Leitlinie von einer Inzidenz im Bereich von 3,5 bis 5 Fällen pro 100.000 Einwohnern aus, bezieht sich hierbei jedoch auf Daten eines skandinavischen Landesregisters [29]. Die aktuellsten Angaben speziell für Deutschland stammen aus Sekundärdatenanalysen der Pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database, GePaRD) sowie des Versorgungsatlas des Zi und zeigen deutlich höhere Inzidenzraten als das skandinavische Register. Anhand der Ergebnisse aus der GePaRD-Analyse (Stand: 2012) ist von einer Inzidenzrate von 19 bis 22 Fällen pro 100.000 Einwohnern auszugehen, während die Analyse der Abrechnungsdaten gesetzlicher Versicherter in der vertragsärztlichen Versorgung durch das Zi (Stand: 2015) auf eine ähnliche Inzidenzrate von 18,2 Fällen pro 100.000 GKV-Versicherte hinweisen [42, 124].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die MS ist eine Erkrankung mit einem vergleichsweise jungen Patientenkollektiv. Bei der Mehrzahl der Patienten treten die ersten Symptome in einem Alter von 20 bis 40 Jahren auf

[8] Patienten in HMG 072 + 234 nach Jahresausgleichsbescheid 2015 [123]: 117.996 + 102.100 = 220.096; Patienten mit MS (ICD-10: G35.-): 220.096 × 96 % = 211.292.

(vgl. auch Tabelle 3-14) [31, 40, 41]. Ein Erkrankungsbeginn bereits im Kindesalter oder erst im höheren Lebensalter (jenseits des 60. Lebensjahres) ist selten [31].

Die MS betrifft insbesondere Frauen. Nach neueren populationsbezogenen Untersuchungen liegt der Anteil von an MS erkrankten Frauen zu Männern bei etwa 2,3 bis 2,6 zu 1 (vgl. auch Tabelle 3-13), der Grund für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied ist unbekannt [40-43].

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.

Die Auswertungen der Jahresausgleichsbescheide des Morbi-RSA zeigen für die Jahre 2010 bis 2018 Hinweise auf eine leichte Steigerung der MS-Prävalenz [118, 121, 123, 125-130]. Es ist unklar inwieweit dies auf eine tatsächliche Steigerung der Erkrankungshäufigkeit zurückzuführen ist. So kann die Zunahme der Prävalenz z. B. auch in Zusammenhang mit verbesserter Diagnostik und damit der Möglichkeit zur früheren Diagnosestellung oder erhöhter Sensibilität gegenüber der Diagnose MS sowie mit einer verlängerten Lebenserwartung durch die verbesserten Therapieoptionen gebracht werden [31].

Die Angaben zur Entwicklung der Epidemiologie erlauben keinen validen Rückschluss auf eine tatsächliche Steigerung der Erkrankungshäufigkeit der MS. Analog zu kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren in der MS (Cladribin, D-327 [38]; Ocrelizumab, D-332 [36]) wird daher von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den kommenden 5 Jahren ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Ozanimod (Zeposia®)	223.954 (222.967 – 224.945)	196.661 (195.794 – 197.531)
davon:		
RRMS1	205.705 (204.759 – 206.655)	**180.636** **(179.805 – 181.470)**
RRMS2	18.249 (17.968 – 18.534)	**16.025** **(15.778 – 16.275)**
RRMS1: Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. RRMS2: Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheits-modifizierenden Therapie. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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.

Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Ozanimod umfasst erwachsene Patienten, die an der schubförmig-remittierenden Form der MS leiden (siehe „Charakterisierung der Zielpopulation“, S. 24). Durch die Festlegung der zVT durch den G-BA ergibt sich zudem eine Unterteilung der Zielpopulation in die beiden Teilpopulationen

- RRMS1: Erwachsene Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheits-modifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RRMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,

  und

- RRMS2: Erwachsene Patienten mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation inklusive der Konkretisierung der Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 erfolgt über die in Abbildung 3-4 dargestellten Teilschritte.

Ausgangspunkt der Schätzung ist die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit MS in Deutschland aus den öffentlich verfügbaren Daten des Morbi-RSA. Hierfür wird zunächst die Anzahl der Patienten mit MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS bestimmt (**Schritt A**), die anschließend um die Patienten mit einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS bereinigt wird (**Schritt B**). Die Schritte A und B sind deckungsgleich mit der Herleitung der Prävalenz der MS in Abschnitt 3.2.3.

Für die weitere Konkretisierung der Zielpopulation wird eine speziell für das Dossier zugeschnittene Auswertung des NeuroTransData(NTD)-Registers herangezogen.

Schritt C dient zur Einschränkung der Zielpopulation auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre).

Im nachfolgenden **Schritt D** wird die Zielpopulation auf erwachsene Patienten mit RRMS beschränkt und hierzu um Patienten mit anderen Verlaufsformen bereinigt.

In **Schritt E** schließlich wird der Anteil der erwachsenen Patienten mit RRMS bestimmt, die den beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 zuzurechnen sind und damit die vom G-BA festgelegte Zielpopulation von Ozanimod bilden. Zur Bestimmung der Verteilung der beiden Teilpopulationen innerhalb der Patienten mit RRMS wurde erneut auf die Ergebnisse der beauftragten Auswertung des NTD-Registers zurückgegriffen. Die verwendeten Aufgreifkriterien zur Zuordnung in die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 entsprechen der Festlegung des G-BA und sind deckungsgleich zu den Aufgreifkriterien, die bei der Identifikation relevanter Patienten in den Studien Sunbeam und Radiance Part B verwendet wurden (siehe Modul 4).

Alle Angaben werden mit aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen validiert. Die Berücksichtigung der Unsicherheit über die Darstellung von Ober- und Untergrenzen erfolgt abschließend standardisiert über das Clopper-Pearson-Intervall zu einem Konfidenzniveau von 95 %.

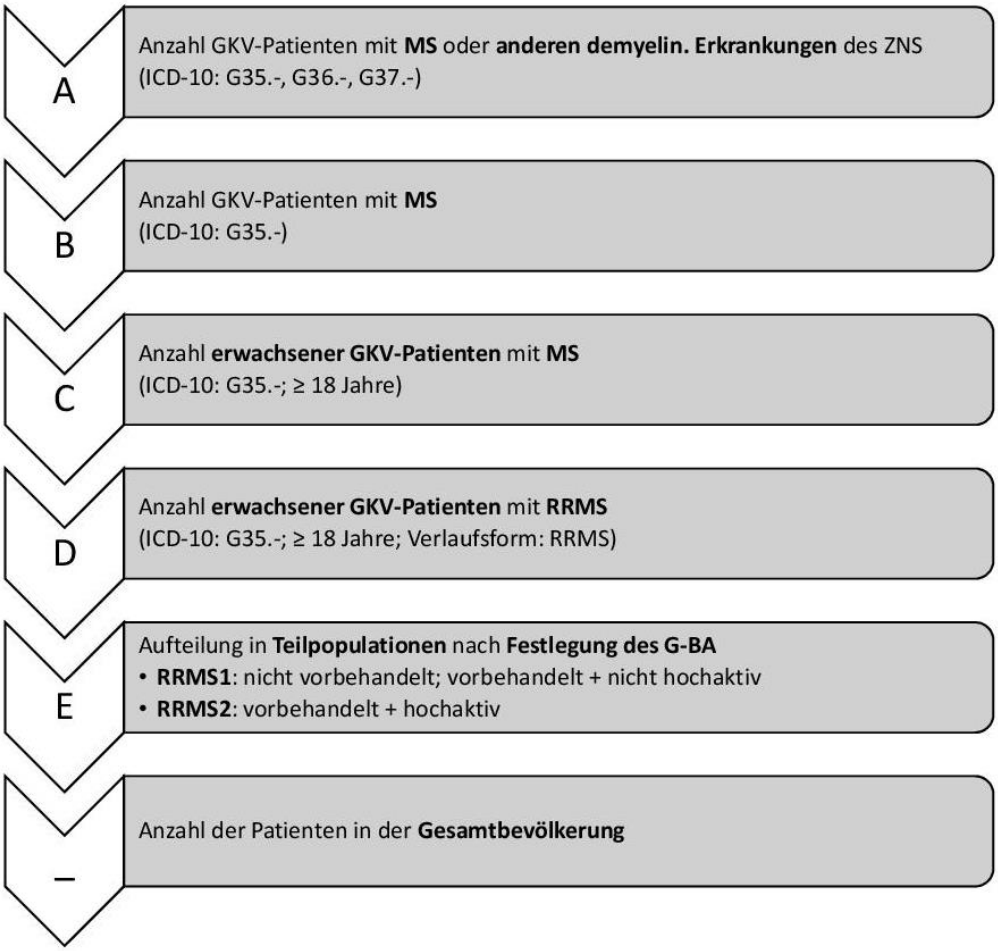

Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der Größe der Zielpopulation
Eigene Darstellung. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; MS: Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*); ZNS: Zentralnervensystem

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zu den Schritten A bis E dargelegt und die zugrundeliegenden Quellen ausführlich beschrieben. Tabelle 3-8 schließlich gibt eine Gesamtübersicht über die Ergebnisse aller Berechnungsschritte. Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131], wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier auf ganze Zahlen gerundet wurden.

A. Anzahl Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS

Schritt A der Herleitung der Zielpopulation von Ozanimod ist deckungsgleich mit dem ersten Teilschritt zur Abschätzung der Prävalenz der MS im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3. Da die Herangehensweise zur Bestimmung dort bereits ausführlich beschrieben wurde, erfolgt in diesem Abschnitt nur eine zusammenfassende Darstellung.

Grundlage der Schätzung sind die Daten, die zur Durchführung des Morbi-RSA erhoben wurden. Im Morbi-RSA ist MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des

ZNS in den HMG 072 „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ und HMG 234 „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ abgebildet. Das Anwendungsgebiet von Ozanimod umfasst sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten mit RRMS. Grundsätzlich sind daher beide im Morbi-RSA erfassten Risikogruppen von Relevanz für die Bestimmung der Zielpopulation von Ozanimod und werden als Datengrundlage für die Herleitung herangezogen.

Nach den Angaben des vom BVA veröffentlichten Jahresausgleichsbescheids litten 2017 demnach **247.365 GKV-Patienten** an einer MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS (HMG 072: 131.635 Patienten, HMG 234: 115.730 Patienten) [118].

Tabelle 3-4: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt A

Analyseschritt	Datenquelle	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl GKV-Patienten 2017[1]
A. Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	Morbi-RSA [118]		247.365

[1]) Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131]. Für die Darstellung im Dossier wurde das Ergebnis auf ganze Zahlen gerundet.

ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; ZNS: Zentralnervensystem

B. Anzahl Patienten mit MS

Schritt B ist deckungsgleich mit dem letzten Schritt zur Abschätzung der Prävalenz der MS im vorangegangenen Abschnitt 3.2.3.

In Schritt B wird die in Schritt A ermittelte Anzahl der Patienten um den Anteil der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G36.-, G37.-) bereinigt. Hierfür wird auf das Ergebnis einer individuellen Anfrage von Sanofi-Aventis beim BVA zurückgegriffen, in der ein Anteil der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS an der Gesamtzahl der Patienten in der betroffenen HMG von 4 % ermittelt wurde [116].

Nach Subtraktion der Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS ergibt sich für die GKV-Population im Jahr 2017 damit eine Gesamtzahl von **237.470 Patienten** mit MS (ICD-10: G35.-).

Tabelle 3-5: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt B

Analyseschritt	Datenquelle	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl GKV-Patienten 2017[1]
A. Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	Morbi-RSA [118]		247.365
B. Patienten mit MS (ICD-10: G35.-)	Individuelle Anfrage BVA durch Sanofi-Aventis [116]	96 %	237.470

[1]) Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131]. Für die Darstellung im Dossier wurde das Ergebnis auf ganze Zahlen gerundet.

BVA: Bundesversicherungsamt; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; ZNS: Zentralnervensystem

Beschreibung der NTD-Registeranalyse

Für die folgenden Schritte C bis E der Herleitung der Zielpopulation von Ozanimod kann nicht auf die öffentlich verfügbaren Daten des Morbi-RSA zurückgegriffen werden, da diese keine weitere Differenzierung der Population hinsichtlich relevanter Parameter wie Alter, spezifischer Vorbehandlung und Krankheitsaktivität erlauben. Für die Konkretisierung der Zielpopulation hat Celgene eine Analyse des NTD-Registers bei der NTD GmbH beauftragt. Die Ergebnisse werden im Folgenden herangezogen.

Bei NeuroTransData (NTD) handelt es sich um einen Zusammenschluss von derzeit 66 neurologisch/psychiatrisch tätigen Praxen in Deutschland, die zusammen pro Jahr etwa 600.000 Patienten betreuen. Ziele des NTD sind unter anderem die Durchführung klinischer Studien mit konsequenter Veröffentlichung der Ergebnisse sowie die Standardisierung von Behandlungspfaden und die Messung des Versorgungsoutcomes durch eine speziell entwickelte und für alle Teilnehmer obligate Datenbank [132]. Bei der Bewertung der Qualität mittels der EUnetHTA-WP5b-Standards für Register erreicht das NTD-Register in allen Kategorien den maximalen oder nahezu den maximalen Score-Wert (Methodische Informationen: 14/14 Punkten; essentielle Standards 23/24 Punkten; zusätzliche Anforderungen 5/6 Punkte) [132].

Das NTD-Register beinhaltet die Daten von etwa 25.000 MS-Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,1 Jahren [132, 133]. Für die Auswertung für dieses Dossier wurden hiervon die Daten von 10.707 in der GKV versicherten MS-Patienten herangezogen, für die im Jahr 2018 mindestens 1 Visite dokumentiert ist. Dies entspricht einem Anteil der NTD-Stichprobe an der Gesamtzahl aller in Deutschland lebenden MS-Patienten in der GKV-Population (vgl. Tabelle 3-2) von ca. 4,5 %.[9] Die demographischen und krankheitsspezifischen Kennzeichen dieser Patienten sind hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter bei

[9] $\frac{10.707 \text{ Patienten}}{237.470 \text{ Patienten}} = 4{,}5\ \%$

Erstdiagnose und EDSS-Verteilung vergleichbar zu anderen Quellen, die sich mit der Epidemiologie der MS in Deutschland beschäftigen. Der Vergleich der EDSS-Werte im Zeitraum von 2010 bis 2018 bestätigt zudem die hohe Stabilität der Daten über die Zeit. Insofern kann die Auswertung des NTD-Registers insgesamt als repräsentativ für die Gesamtheit der MS-Patienten in Deutschland angesehen werden. Nähere Angaben zur Validität und Repräsentativität des NTD-Registers sowie zum Vorgehen für die Auswertung finden sich in Abschnitt 3.2.6.

C. Anzahl erwachsener Patienten mit MS

Erste Symptome werden bei MS-Patienten in aller Regel erst ab einem Alter von 20 Jahren beobachtet. Ein Erkrankungsbeginn bereits in jüngeren Jahren ist selten. Da die Zulassung die Anwendung von Ozanimod derzeit auf erwachsene Patienten beschränkt, muss für die Bestimmung der Zielpopulation der Anteil von Kindern und Jugendlichen aus der Gesamtprävalenz der MS herausgerechnet werden.

Die Bestimmung des Anteils erwachsener Patienten an der Gesamtprävalenz der MS ist anhand der öffentlich verfügbaren Daten des Morbi-RSA nicht möglich. Stattdessen wird der Anteil erwachsener Patienten, wie oben beschrieben, mithilfe der im NTD-Register dokumentierten MS-Fälle bestimmt.

In den Festlegungen zum Morbi-RSA für das Ausgleichsjahr 2017 wird definiert, dass ein Alter zwischen 15 und 124 Jahren ausschlaggebend für die Zuordnung zu einer HMG im Rahmen des Morbi-RSA ist [115]. Dementsprechend müssen alle Versicherten im Alter zwischen 15 und 17 Jahren aus den bisherig ermittelten Versicherten mit einer Diagnose MS extrahiert und ausgeschlossen werden. In Schritt C wird daher die in Schritt B ermittelte Anzahl an Patienten um diese Altersklassen bereinigt.

Die Auswertung des NTD-Registers ergab einen Anteil erwachsener Patienten an der Gesamtzahl der im Register dokumentierten MS-Fälle von 99,9 %. Bezogen auf die Anzahl an Patienten mit MS aus Schritt B (237.470) ergibt sich damit für das Jahr 2018 eine Anzahl erwachsener MS-Patienten in der GKV-Population von **237.249**.

Tabelle 3-6: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt C

Analyseschritt	Datenquelle	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl GKV-Patienten 2017[1]
A. Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	Morbi-RSA [118]		247.365
B. Patienten mit MS (ICD-10: G35.-)	Individuelle Anfrage BVA durch Sanofi-Aventis [116]	96 %	237.470
C. Erwachsene Patienten mit MS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre)	Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers	99,9 %	237.249

[1]) Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131]. Für die Darstellung im Dossier wurde das Ergebnis auf ganze Zahlen gerundet.

BVA: Bundesversicherungsamt; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; NTD: NeuroTransData; ZNS: Zentralnervensystem

D. Anzahl erwachsener Patienten mit RRMS

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben lässt sich das Erkrankungsbild der MS insbesondere in die Verlaufsformen RRMS, SPMS und PPMS unterteilen. Die Bestimmung des Anteils der einzelnen Verlaufsformen der RRMS erfolgt wie im vorangegangenen Schritt anhand der Sonderauswertung des NTD-Registers und ergibt die folgenden Werte[10]:

- RRMS: 82,9 %
- SPMS: 11,1 %
- PPMS: 4,2 %
- KIS: 1,9 %

Bezogen auf die Anzahl erwachsener MS-Patienten aus Schritt C (237.249) ergibt sich damit in der GKV-Population eine Gesamtzahl erwachsener Patienten mit RRMS im Jahr 2017 von **196.661**.

[10] Rundungsdifferenzen wurden bei der Summenbildung nicht ausgeglichen.

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt D

Analyseschritt	Datenquelle	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl GKV-Patienten 2017[1]
A. Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	Morbi-RSA [118]		247.365
B. Patienten mit MS (ICD-10: G35.-)	Individuelle Anfrage BVA durch Sanofi-Aventis [116]	96 %	237.470
C. Erwachsene Patienten mit MS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre)	Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers	99,9 %	237.249
D. Erwachsene Patienten mit RRMS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre, Verlaufsform RRMS)		82,9 %	196.661

[1]) Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131]. Für die Darstellung im Dossier wurde das Ergebnis auf ganze Zahlen gerundet.

BVA: Bundesversicherungsamt; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; NTD: NeuroTransData; RRMS: Schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting MS*); ZNS: Zentralnervensystem

Zur Validierung der im NTD-Register bestimmten Verteilung der MS-Verlaufsformen in Deutschland werden die derzeit aktuellsten Angaben des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) herangezogen [40].

Das DMSG-Register wurde 2001 mit dem Ziel gegründet, einen einheitlichen und verlässlichen Überblick über die MS in Deutschland zu bieten. Die Teilnahme am DMSG-Register ist zudem eine der Voraussetzungen zum Erhalt der Zertifizierung als „MS-Zentrum“ (derzeit 99 Zentren), „MS-Schwerpunktzentrum“ (67 Zentren) oder „MS-Rehabilitationszentrum“ (20 Zentren) durch die DMSG. Die deutschlandweite Verteilung der beteiligten Zentren ist überwiegend homogen, mit einem leichten West-Ost- sowie Süd-Nord-Gradienten und Häufungen in Ballungsgebieten. [40]

Die Datenerfassung des DMSG-Registers erfolgt prospektiv und beinhaltet sowohl Baseline-Daten als auch longitudinale Daten aus der MS-Routine-Untersuchung [134]. Jährlich werden über 15.000 Patienten mit durchschnittlich zwei Konsultationen je Patient von den beteiligten Zentren für das DMSG-Register dokumentiert [40]. Fehlerhafte Angaben werden durch Wertebereichs- und Plausibilitätskontrollen weitestgehend bereits bei der Eingabe vermieden, des Weiteren erfolgt eine nachgelagerte Qualitätskontrolle.

Mit Datenstand vom August 2019 ergibt sich aus den Angaben des MS-Registers folgende Verteilung der MS-Verlaufsformen in Deutschland [40]:

- RRMS: 73,3 %

- SPMS: 16,0 %
- PPMS: 6,5 %
- KIS: 2,0 %
- Nicht eindeutig klassifiziert: 2,2 %

Damit zeigen NTD-Register und DMSG-Register eine hohe Übereinstimmung in Bezug auf die Verteilung der einzelnen Verlaufsformen der MS. Der für die Herleitung der Zielpopulation verwendete Wert für den Anteil der RRMS-Patienten von 82,9 % ist somit als valide anzusehen.

E. Aufteilung in Teilpopulationen nach Festlegung des G-BA (RRMS1 + RRMS2)

Die Festlegung der zVT durch den G-BA macht es notwendig, eine Aussage zur Verteilung der beiden Patientengruppen RRMS1 und RRMS2 innerhalb der gesamten Zielpopulation zu treffen. Die Hauptkriterien zur Unterscheidung der beiden Patientengruppen sind hierbei der Vorbehandlungsstatus (nicht bzw. nicht angemessen vorbehandelt, angemessen vorbehandelt) sowie die Krankheitsaktivität (nicht hoch, hoch). Je nach Zutreffen oder Nicht-Zutreffen dieser Kriterien können die Patienten in der gesamten Zielpopulation einer der beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 zugerechnet werden (vgl. Abbildung 3-5).

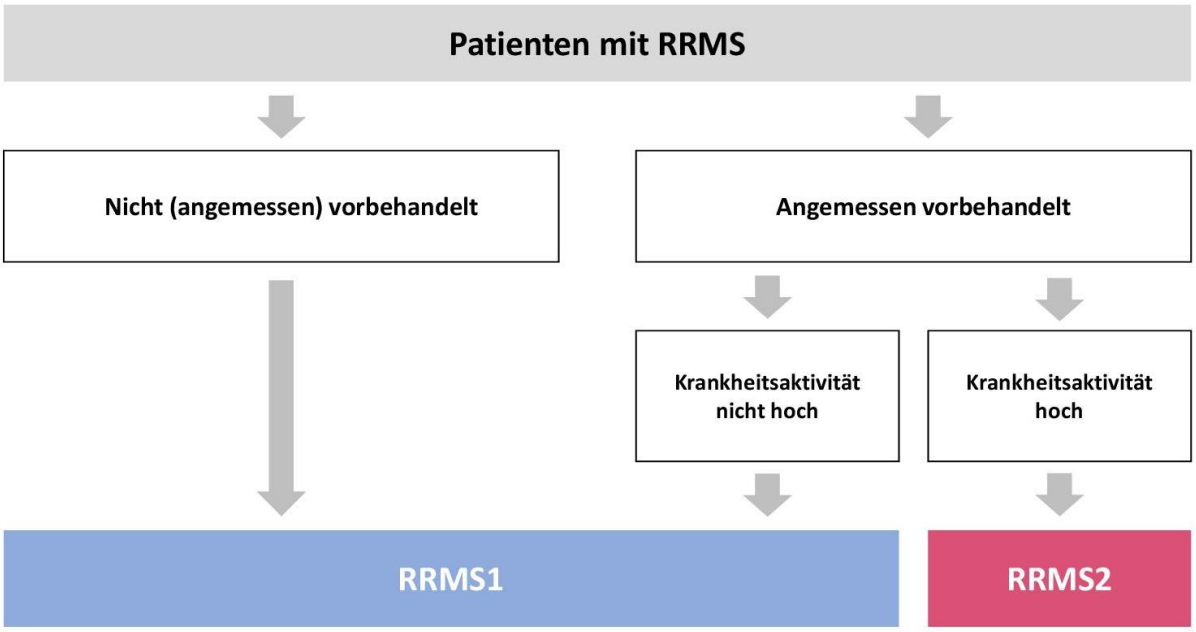

Abbildung 3-5: Zuordnung der Patienten auf die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2 in der Analyse des NTD-Registers
Eigene Darstellung. NTD: NeuroTransData; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (*relapsing-remitting multiple sclerosis*)

Der Anteil der beiden Teilpopulationen an der Gesamt-Zielpopulation wird erneut anhand der von Celgene beauftragten Analyse der Daten des NTD-Registers bestimmt. Die für die

jeweilige Teilpopulation relevanten Patienten werden anhand der gleichen Aufgreifkriterien identifiziert, die auch bei der Identifikation relevanter Patienten in den Studien Sunbeam und Radiance Part B Verwendung fanden (vgl. Modul 4). Wie zuvor beschrieben, wurden hierbei nur die Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, für die 2018 mindestens eine MRT-Untersuchung dokumentiert ist.

Eine detaillierte Beschreibung der Kriterien erfolgt in den nächsten beiden Abschnitten.

Kriterium: Angemessene Vorbehandlung

Für die Analyse des NTD-Registers wurden RRMS-Patienten dann als angemessen vorbehandelt angesehen, wenn sie im vorangegangenen Jahr mit mindestens einem DMT behandelt worden waren und die Behandlungsdauer einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten umfasste. Für die Prüfung des Kriteriums war ausschließlich die letzte Behandlung des Patienten relevant.

Kriterium: Hohe Krankheitsaktivität

In der Analyse des NTD-Registers wurde bei RRMS-Patienten dann von einer hohen Krankheitsaktivität ausgegangen, wenn sie:

- im vorangegangenen Jahr mindestens einen qualifizierenden Schub erlebt hatten

  oder

- im vorangegangenen Jahr mindestens eine qualifizierende GdE-Läsion in der MRT-Untersuchung nachgewiesen wurde.

Als qualifizierendes Ereignis wurde jedes Ereignis (Schub oder GdE-Läsion) verstanden, welches während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung mit DMT aufgetreten war (maximaler Abstand zum Ende der Vorbehandlung: 2 Monate).

Ergebnis für Schritt E

Eine generelle Schwierigkeit in der Auswertung des NTD-Registers für Schritt E ergab sich daraus, dass für einen Anteil der Patienten im relevanten Auswertungszeitraum 2018 keine Informationen aus MRT-Untersuchungen vorlagen. Für diese Patientengruppe ist die Prüfung des Kriteriums der hohen Krankheitsaktivität folglich nicht verlässlich möglich, da unklar ist, ob und in welchem Ausmaß Läsionen vorlagen. Um mögliche Verzerrungen infolge dessen auszuschließen, wurden für Schritt E nur Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, bei denen 2018 mindestes eine MRT-Untersuchung dokumentiert war.

Insgesamt konnten im NTD-Register 3.608 erwachsene Patienten mit RRMS identifiziert werden, bei denen für das Jahr 2018 mindestens eine MRT-Untersuchung vorlag. 294 Patienten (8,1 %) aus der Gesamtpopulation der RRMS-Patienten erfüllen die Kriterien sowohl für eine angemessene Vorbehandlung als auch für eine hohe Krankheitsaktivität. Sie sind damit der Teilpopulation RRMS2 zuzuordnen. Bei den übrigen 3.314 Patienten (91,9 %) liegt entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor oder Patienten weisen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf. Sie sind damit der Teilpopulation RRMS1 zuzurechnen.

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS aus Schritt D ergeben sich damit für die beiden Teilpopulationen im Jahr 2018 folgende Patientenzahlen in der GKV-Population:

- RRMS1: **180.636 Patienten**
- RRMS2: **16.025 Patienten**

Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation (GKV-Population) – Schritt E

Analyseschritt	Datenquelle	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Anzahl GKV-Patienten 2017[1]
A. Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-)	Morbi-RSA [118]		247.365
B. Patienten mit MS (ICD-10: G35.-)	Individuelle Anfrage BVA durch Sanofi-Aventis [116]	96 %	237.470
C. Erwachsene Patienten mit MS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre)	Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers	99,9 %	237.249
D. Erwachsene Patienten mit RRMS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre, Verlaufsform RRMS)		82,9 %	196.661
E1. RRMS1		91,9 %	**180.636**
E2. RRMS2		8,1 %	**16.025**

[1]) Die Berechnung erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel [131]. Für die Darstellung im Dossier wurde das Ergebnis auf ganze Zahlen gerundet.

BVA: Bundesversicherungsamt; DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; MS: Multiple Sklerose; NTD: NeuroTransData; RRMS: Schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting MS*); ZNS: Zentralnervensystem

Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)

Um der Unsicherheit in der Schätzung der Zielpopulation Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich zum Punktschätzer das 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach Clopper und Pearson berechnet. Die Berechnung erfolgte mit Microsoft® Excel und anhand folgender Funktionen:

Untere Grenze: $\text{BETA.INV}(\frac{\alpha}{2};\ k;\ n-k+1)\times n$

Obere Grenze: $\text{BETA.INV}(1-\frac{\alpha}{2};\ k+1;\ n-k)\times n$

Hierbei sind $\alpha = 0{,}05$, $k =$ Punktschätzer (siehe Tabelle 3-8) und $n = 72.802.098$ (Anzahl gesetzlich versicherter Personen inkl. Familienmitglieder in 2018 [120]).

Durch die Berechnung ergeben sich die in Tabelle 3-9 aufgeführten Spannen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation RRMS sowie den beiden Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2.

Tabelle 3-9: Größe der Zielpopulation in der GKV unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung (Clopper-Pearson-Intervall)

	Anzahl Patienten in der Population
RRMS gesamt	195.794 – 197.531
davon:	
RRMS1	**179.805 – 181.470**
RRMS2	**15.778 – 16.275**

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Gesamtbevölkerung)

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bezogen auf die Gesamtbevölkerung wurde anhand folgender Formel vorgenommen:

$$\text{Anzahl Patienten in Gesamtbevölkerung} = \frac{\text{Gesamtbevölkerung 2018}}{\text{Gesamtzahl GKV-Versicherte 2018}} \times \text{Anzahl GKV-Patienten}$$

Laut Angaben der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes betrug die Gesamtbevölkerung Deutschlands 2018 im Jahresdurchschnitt 82.05.782 Personen [119]; die Anzahl gesetzlich versicherter Personen (inkl. Familienmitglieder) lag im gleichen Jahr zum Stichtag 01.07. bei 72.802.098 [120].

Damit ergibt sich für die Gesamtbevölkerung eine Größe der Zielpopulation von **205.705 (204.759 – 206.655) Patienten** in **RRMS1** bzw. von **18.249 (17.968 – 18.534) Patienten** in **RRMS2** im Jahr 2018.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Ozanimod (Zeposia®)	RRMS1	Beträchtlich	180.636 (179.805 – 181.470)
	RRMS2	Beträchtlich	16.025 (15.778 – 16.275)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)			

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

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Ozanimod einschließlich der Aufteilung in die Teilpopulationen RRMS1 und RRMS2. Eine weitere Aufteilung der Teilpopulationen erfolgte nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben hatten. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-3.

Als Zusatznutzen wird, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, ein „Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ für Patienten in der Teilpopulation RRMS1 und ein „Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ für Patienten in der Teilpopulation RRMS2 beansprucht.

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.

Beschreibung der Erkrankung; therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden Publikationen in Form von Fachartikeln, Büchern, Fachinformationen etc. herangezogen, die Celgene zu Beginn der Dossiererstellung aus vorangegangenen Recherchen zum gleichen Themenkomplex vorlagen. Sofern notwendig, wurden die vorliegenden Informationen durch Freitextsuchen ergänzt. Hierzu wurde insbesondere die frei zugängliche Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) durchsucht. Die Auswahl der Publikationen erfolgte nach Abschätzung des Informationsgehaltes in Bezug auf die Beschreibung der Erkrankung bzw. den ungedeckten therapeutischen Bedarf; eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation erfolgte auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation von Zeposia® und entsprechen der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Ozanimod vom 08.04.2020 (Vorgangsnummer: 2020-B-023).

Prävalenz der Erkrankung

Die Bestimmung der Prävalenz der MS erfolgte auf Grundlage der öffentlich verfügbaren Informationen zur Datengrundlage des Morbi-RSA, insbesondere auf den Risikogruppen-anteilen der Jahresausgleichsbescheide 2010 – 2018. Die Identifikation der für MS relevanten DxG und HMG erfolgte über die für das jeweilige Ausgleichsjahr relevanten Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV (beispielhaft referenziert für das Jahr 2018: [115]).

Die Risikogruppenanteile der Jahresausgleichsbescheide wurden recherchiert unter:

https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html

Die Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV finden sich unter:

https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html

Die Bestimmung des Anteils vollstationärer Patienten in Deutschland mit ICD-10 G35 – G37 als Haupt- oder Nebendiagnosen erfolgte über eine Online-Abfrage der Destatis-Genesis-Datenbank auf:

https://www-genesis.destatis.de

Inzidenz der Erkrankung

Angaben zur Inzidenz der MS wurden mithilfe einer orientierenden Recherche in der Datenbank MEDLINE (über www.pubmed.org) sowie durch eine Google-Freitextsuche identifiziert. Für die Suche wurden themenspezifische Suchbegriffe wie „Inzidenz“ oder „incidence“ in Kombination mit erkrankungsspezifischen Suchbegriffen wie „Multiple Sklerose“ / „multiple sclerosis“ und „Deutschland“ / „Germany“ verwendet. Eine systematische Selektion der auf diese Weise gefundenen Treffer anhand vorab definierter Ein- oder Ausschlusskriterien war nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Alle für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Das verwendete Excel-Modell ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [131].

Schritte A und B

Die Herleitung der Zielpopulation basiert in den Schritten A und B auf den öffentlich verfügbaren Informationen zum Morbi-RSA und ist identisch mit der Bestimmung der Prävalenz der Erkrankung (siehe oben).

Schritte C, D und E

Zur Beantwortung der Fragestellungen für die Schritte C, D und E lagen aus öffentlich verfügbaren Quellen keine Informationen mit ausreichender Qualität vor. Celgene hatte daher die NTD GmbH mit einer Auswertung des NTD-Registers beauftragt, die insbesondere die Beantwortung der folgenden Fragestellungen zum Ziel hatte:

- Welchen Anteil haben erwachsene Patienten an der Gesamtprävalenz der MS?
- Wie ist die Verteilung der Verlaufsformen RRMS, SPMS, PPMS und KIS innerhalb der MS?

- Welcher Anteil der erwachsenen Patienten mit RRMS hat bisher noch keine DMT erhalten bzw. hat eine DMT erhalten, und zeigt keine hohe Krankheitsaktivität (Teilpopulation RRMS1)? Bei welchem Anteil der Patienten liegt eine hohe Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit DMT vor (Teilpopulation RRMS2)?

Beschreibung der Datenbasis

Das NTD-Register wird seit 2008 durch das NTD-Ärztenetzwerk betrieben, einem deutschlandweiten Zusammenschluss neurologisch/psychiatrisch tätiger Arztpraxen. Aktuell besteht das NTD-Netzwerk aus 66 Arztpraxen, die zusammen pro Jahr über 600.000 Patienten betreuen. Ziele des NTD sind unter anderem die Durchführung klinischer Studien mit konsequenter Veröffentlichung der Ergebnisse sowie die Standardisierung von Behandlungspfaden und die Messung des Versorgungsoutcomes durch eine speziell entwickelte und für alle Teilnehmer obligate Datenbank [132].

Im NTD-Register sind u. a. die Daten von Patienten aus den Indikationen Demenz, bipolare Störungen, Epilepsie, Migräne, Parkinson, Bewegungsstörungen und Schizophrenie erfasst, den Schwerpunkt des Registers bildet jedoch die MS. Derzeit sind im NTD-Register etwa 25.000 MS-Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,1 Jahren dokumentiert [132].

Die NTD-Datenbank wurde zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt und 2012 bzw. 2017 von den Ethikkommissionen der Bayerischen Landesärztekammer und der Ärztekammer Nordrhein geprüft und positiv votiert. Der Aufbau des NTD-Registers ist modular und beinhaltet neben einer Basisdokumentation eine Reihe von fachspezifischen Modulen (z. B. Versorgungsmodul, Registermodul, Studienmodul). Die Erfassung im Registermodul erfolgt als einheitliche, krankheitsspezifische Basisdokumentation. Aus Standardisierungsgründen werden Arzneimittel nach der jeweils gültigen anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation und Diagnosen nach der aktuellen Fassung des ICD-Systems dokumentiert. [132]

Medizinisches Fachpersonal und Ärzte, die mit der NTD-Datenbank betraut sind, werden zur Qualitätssicherung kontinuierlich in deren Anwendung geschult. Des Weiteren sind in jedem Zentrum speziell geschulte Datenbank-Nurses angestellt. Die aktive Nutzung der Datenbank ist zudem als Qualitätskriterium in der Satzung der NTD verankert und wird in einem jährlichen Audit von einer externen Zertifizierungsstelle überprüft. Schließlich wird die Datenqualität auch von einem Datenmanagement-Team der NTD und einem Analyse-Team von PricewaterhouseCoopers durch die Anwendung von manuellen und automatisierten Instrumenten geprüft und laufend überwacht. Die kontinuierlich hohe Datendichte und -qualität der Datenerfassung des NTD-MS-Register ist beispielsweise an den folgenden Kenndaten erkennbar:

Tabelle 3-11: Kenndaten der Datendichte und Datenqualität im NTD-Register für Patienten mit RRMS in den Jahren 2010 – 2018

Index-Jahr	**Anzahl RRMS-Patienten**	**Dokumentierte Arztbesuche pro Jahr**	**Dokumentierte DMT-Zyklen pro Jahr**	**Schübe pro Jahr**	**MRT pro Jahr**
2010	5.286	16.647	4.564	1.846	3.137
2011	6.752	24.593	5.840	2.676	4.021
2012	7.126	23.620	6.289	2.636	3.117
2013	7.621	26.141	6.489	2.463	3.866
2014	7.679	28.574	7.635	2.094	3.978
2015	8.153	28.615	7.503	1.988	3.842
2016	8.372	29.694	7.496	1.776	3.688
2017	8.904	30.834	7.724	1.641	3.415
2018	8.532	28.917	7.182	1.261	3.427
MW [SD] pro Jahr	7.603 [1.105,43]	3,47 [2,44] *(pro Patient)*	6.747 [1.056,49]	0,27 [0,59] *(pro Patient)*	0,47 [0,71] *(pro Patient)*

Quelle: Modifiziert nach Braune et al. 2020 [132].

DMT: Verlaufsmodifizierende Therapie (disease modifying therapy); MRT: Magnetresonanz-tomografie; MW: Mittelwert; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation)

Bei der Bewertung der Qualität mittels der EUnetHTA-WP5b-Standards für Register erreicht das NTD-Register in allen Kategorien den oder nahezu den maximalen Score-Wert (Methodische Informationen: 14/14 Punkten; essentielle Standards 23/24 Punkten; zusätzliche Anforderungen 5/6 Punkte) [132].

Eingeschlossene Patientengruppe

Die grundsätzliche Auswertungspopulation der NTD-Analyse umfasst die am 31.12.2018 im NTD-Register erfassten Patienten mit folgenden Eigenschaften:

- MS-Diagnose
- GKV-Patient
- Mindestens 1 Visite im Zeitraum von 01.01.2018 bis 31.12.2018 dokumentiert

Aufgrund dieser Eigenschaften umfasst die Grundpopulation eine Patientengruppe von 10.707 MS-Patienten, der Beobachtungszeitraum der Analyse erstreckt sich über das Jahr 2018. Im Verlauf der Analyse wurden schrittweise weitere Einschränkungen der Grundpopulation vorgenommen, die an der jeweiligen Stelle in Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben sind.

Die folgende Tabelle 3-12 zeigt die Patientencharakteristika der Patienten der Grundpopulation, die am 31.12.2018, dem Stichtag der Analyse, 18 Jahre oder älter waren.

Tabelle 3-12: Patientencharakteristika der für die Analyse eingeschlossenen Grundpopulation des NTD-Registers (Stichtag: 31.12.2018)

Erwachsene[1] Patienten mit MS, n	**10.697**
Verlaufsform der MS, n (%)	
RRMS	8.867 (82,9 %)
SPMS	1.184 (11,1 %)
PPMS	448 (4,2 %)
KIS	198 (1,9 %)
Alter, Jahre, MW [SD]	46,8 [12,4]
Alter bei Diagnose, Jahre, MW [SD]	34,4 [10,8]
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	7.687 (71,9 %)
Männlich	3.010 (28,1 %)
EDSS-Score, MW [SD]	2,6 [2,1]
MRT-Aufnahme vorhanden, n (%)	
Ja	4.033 (37,7 %)
Nein	6.664 (62,3 %)

[1]) Bezogen auf das Alter zum Stichtag 31.12.2018

Quelle: Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; KIS: Klinisch isoliertes Syndrom; MS: Multiple Sklerose; MW: Mittelwert; PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SD: Standardabweichung (standard deviation); SPMS: Sekundäre progrediente Multiple Sklerose

Repräsentativität

Die für die Analyse herangezogene Grundpopulation des NTD-Registers besteht aus insgesamt 10.707 erwachsenen und in der GKV versicherten MS-Patienten. Dies entspricht einem Anteil der NTD-Stichprobe an der Gesamtzahl aller in Deutschland lebenden MS-Patienten in der GKV-Population (vgl. Tabelle 3-2) von ca. 4,5 %.[11]

Die Grundpopulation setzt sich zusammen aus 7.687 (72 %) weiblichen und 3.010 (28 %) männlichen Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis weiblicher zu männlicher Patienten von

11 $\frac{10.707 \text{ Patienten}}{237.470 \text{ Patienten}} = 4{,}5\ \%$

2,55 zu 1 und entspricht damit den Verhältniswerten, die in früheren Publikationen zur MS in Deutschland berichtet wurden (vgl. Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Geschlechterverteilung der MS in Deutschland nach verschiedenen Quellen

Publikation	Petersen 2014 [43]	Kip 2016 [41]	Holstiege 2017 [42]	DMSG 2019 [40]
Verhältnis Frauen:Männer	2,3:1	2,3:1	2,3:1 – 2,4:1	2,5:1
DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft				

In der Grundpopulation lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 34 Jahren (vgl. Abbildung 3-6). Dies entspricht den Werten, die in früheren Publikationen zur MS in Deutschland berichtet wurden (vgl. Tabelle 3-13). Gleichzeitig bildet dieses Ergebnis auch den Anstieg der Neuerkrankungen in diesem Altersbereich gut ab.

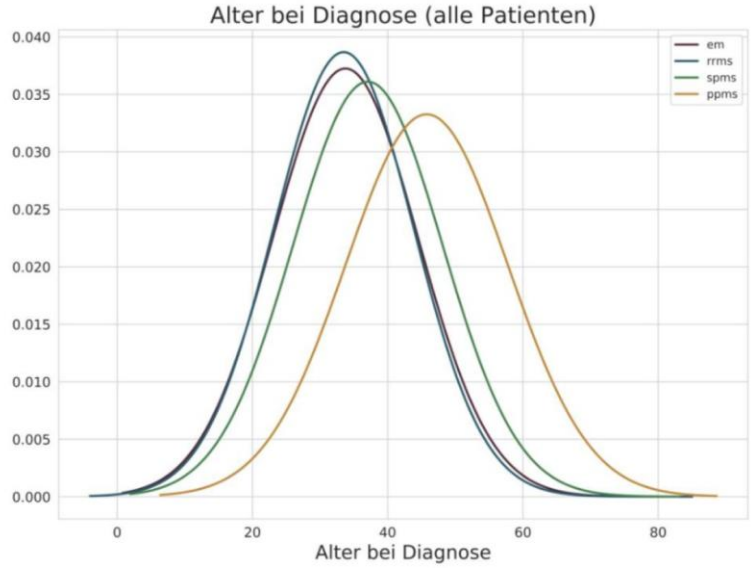

Abbildung 3-6: Alter bei Diagnosestellung im NTD-Register
Quelle: Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers. EM: Erwachsene mit MS; NTD: NeuroTransData; PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis); SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose

Tabelle 3-14: Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn/Erstdiagnose MS in Deutschland nach verschiedenen Quellen

Publikation	Kip 2016 [41]	DMSG 2019 [40]
Alter bei Erstdiagnose	k. A.	35,6
Alter bei Erkrankungs-beginn	33	33,6
DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; k. A.: Keine Angabe		

Anhand der EDSS-Verteilung über die Jahre 2010 bis 2018 ist gut ersichtlich, dass es auch in der langjährigen Betrachtung kaum Schwankungen in der Population gibt (vgl. Abbildung 3-7). Die NTD-Registerdatenbank ist demnach ein lebendes System, das aktiv bereits seit 2010 von den Mitgliedspraxen kontinuierlich geführt wird, sodass die Daten auch über die Jahre hinweg als robust angesehen werden können.

Des Weiteren stimmt die im NTD-Register bestimmte Verteilung der EDSS-Werte mit den im DMSG-Register beobachteten Mittelwert von durchschnittlich 3,0 gut überein [40].

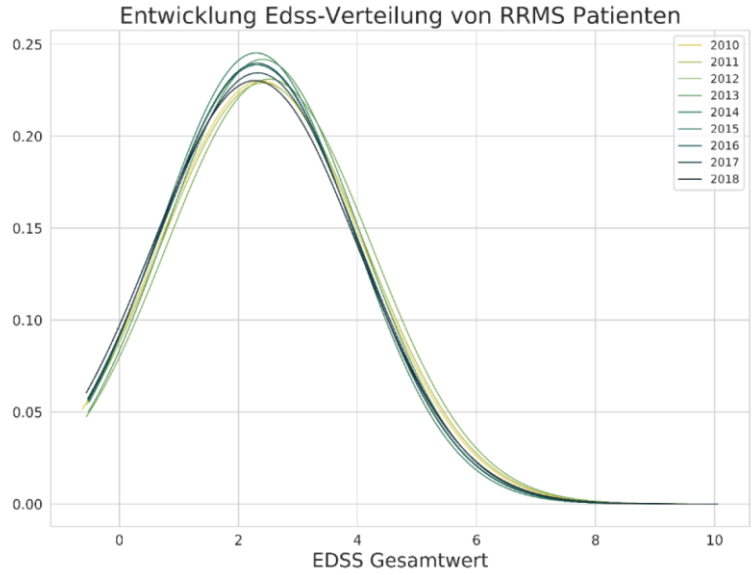

Abbildung 3-7: EDSS-Verteilung im NTD-Datensatz (2010 – 2018)
Quelle: Von Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers. EDSS: Expanded Disability Status Scale; NTD: NeuroTransData

Fazit

Die Grundpopulation für die Analyse des NTD-Registers umfasst die Daten von ca. 4,5 % aller in der GKV versicherten MS-Patienten in Deutschland. Die demographischen und krankheits-spezifischen Kennzeichen dieser Patienten sind hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter bei Erstdiagnose und EDSS-Verteilung vergleichbar zu anderen Quellen, die sich mit der

Epidemiologie der MS in Deutschland beschäftigen. Der Vergleich der EDSS-Werte im Zeitraum von 2010 bis 2018 bestätigt zudem die hohe Stabilität der Daten über die Zeit.

Insofern kann die Auswertung des NTD-Registers insgesamt als repräsentativ für die Gesamtheit der MS-Patienten in Deutschland angesehen werden.

Umrechnung GKV- auf Gesamtpopulation

Die Umrechnung der Patientenzahlen von GKV- auf Gesamtpopulation wurde auf Grundlage des Verhältnisses der Größen von GKV-Population und Gesamtpopulation vorgenommen. Die hierfür jeweils notwendigen Populationsgrößen wurden aus Angaben des statistischen Bundesamts auf www.gbe-bund.de recherchiert:

- Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011)
- Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl)

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. Lassmann H (2018): Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine; 8(3)
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018): Multiple Sclerosis. N Engl J Med; 378(2):169-80.
3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O (2018): Multiple sclerosis. Lancet (London, England); 391(10130):1622-36.
4. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. (2017): Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain sciences; 7(7)
5. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, Mattle HP, O'Riordan J, Oreja-Guevara C, et al. (2014): Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS drugs; 28(2):147-56.
6. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P (2017): Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Lancet (London, England); 389(10076):1347-56.
7. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. (2016): Brain health: time matters in multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders; 9 Suppl 1:S5-s48.
8. Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G (2010): Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord; 3(6):351-67.
9. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P (2011): Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics; 11(3):425-32.

10. Crespy L, Zaaraoui W, Lemaire M, Rico A, Faivre A, Reuter F, et al. (2011): Prevalence of grey matter pathology in early multiple sclerosis assessed by magnetization transfer ratio imaging. PLoS One; 6(9):e24969.
11. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF (2013): Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneapolis, Minn); 19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
12. Parra Corral MA, Govindarajan ST, Stefancin P, Bangiyev L, Coyle PK, Duong TQ (2019): Characterization of gray-matter multiple sclerosis lesions using double inversion recovery, diffusion, contrast-enhanced, and volumetric MRI. Multiple sclerosis and related disorders; 31:74-81.
13. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. (2018): Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology; 141(6):1665-77.
14. MS Coalition (2018): The Use of Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence [Zugriff: 09.04.2019]. URL: http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color.
15. Favaretto A, Lazzarotto A, Margoni M, Poggiali D, Gallo P (2018): Effects of disease modifying therapies on brain and grey matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders; 3(1):1.
16. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. (2018): Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. Ann Neurol; 83(2):210-22.
17. Radue EW, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Haring DA, de Vera A, et al. (2015): Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. Neurology; 84(8):784-93.
18. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Papathanasopoulos P, et al. (2015): The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One; 10(12):e0144538.
19. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH (2016): Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 22(10):1327-36.
20. Sormani MP, Kappos L, Radue EW, Cohen J, Barkhof F, Sprenger T, et al. (2017): Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 23(5):656-64.
21. Bisecco A, Stamenova S, Caiazzo G, d'Ambrosio A, Sacco R, Docimo R, et al. (2018): Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. Brain Imaging Behav; 12(1):20-8.
22. Mishra MK, Yong VW (2016): Myeloid cells - targets of medication in multiple sclerosis. Nature reviews Neurology; 12(9):539-51.
23. Larochelle C, Alvarez JI, Prat A (2011): How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? FEBS Lett; 585(23):3770-80.
24. Gaitan MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, et al. (2011): Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. Ann Neurol; 70(1):22-9.
25. Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL (2009): Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. Seminars in immunology; 21(6):328-33.

26. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sorensen P, et al. (2017): Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016 ECTRIMS focused workshop. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England):1352458516686847.
27. Tullman MJ (2013): Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. The American journal of managed care; 19(2 Suppl):S15-20.
28. Avasarala J (2017): Redefining Acute Relapses in Multiple Sclerosis: Implications for Phase 3 Clinical Trials and Treatment Algorithms. Innovations in clinical neuroscience; 14(3-4):38-40.
29. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 13.08.2014). [Zugriff: 14.08.2018]. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf.
30. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. (2018): Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology; 17(2):162-73.
31. Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Köhler W, Zettl UK (2017): Multiple Sklerose. 7. Auflage.
32. Merck Serono GmbH (2017): Mavenclad 10 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
33. Novartis Pharma GmbH (2011): GILENYA® 0,25 mg/0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
34. Roche Pharma AG (2018): Ocrevus®300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
35. Goodin DS, Reder AT, Bermel RA, Cutter GR, Fox RJ, John GR, et al. (2016): Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. Multiple sclerosis and related disorders; 6:10-20.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose); Verfahrensnummer D-412. [Zugriff: 20.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Cladribin. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4985/2018-05-17_AM-RL-XII_Cladibrin_D-327_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-023.
40. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP) (2019): Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. (Stand: August 2019). [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
41. Kip M, Zimmermann A, Bleß H-H (2016): Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH: Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 13-21.
42. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J (2017): Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86.
43. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D (2014): Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Der Nervenarzt; 85(8):990-8.
44. Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL (2012): Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 83(1):38-43.
45. Brochet B, Ruet A (2019): Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. Frontiers in neurology; 10:261.
46. Khan F, Amatya B, Galea M (2014): Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. Frontiers in neurology; 5:177.
47. von Bismarck O, Dankowski T, Ambrosius B, Hessler N, Antony G, Ziegler A, et al. (2018): Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm; 5(3):e446.
48. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, Uher T, Vaneckova M, Tyblova M, et al. (2018): Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. NeuroImage Clinical; 17:444-51.
49. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. (2012): Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology; 135(Pt 10):2952-61.
50. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J, Vaughn CB, Kavak KS, Gandhi S, et al. (2018): Walking disability measures in multiple sclerosis patients: Correlations with MRI-derived global and microstructural damage. J Neurol Sci; 393:128-34.
51. Kurtzke JF (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology; 33(11):1444-52.
52. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. (2008): Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Arzteblatt international; 105(7):113-9.
53. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC (1999): The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical

outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 5(4):244-50.
54. Marrie RA (2017): Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. Nature reviews Neurology; 13(6):375-82.
55. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Svenson LW, et al. (2016): Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. Neurology; 86(14):1279-86.
56. Hauser SL, Oksenberg JR (2006): The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron; 52(1):61-76.
57. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. (2017): Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Sci; 372:331-41.
58. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B (2012): Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 18(2 Suppl):7-15.
59. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R (2007): 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; 10(1):54-60.
60. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D (2017): Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. Postgraduate medical journal; 93(1097):143-7.
61. Samartzis L, Gavala E, Zoukos Y, Aspiotis A, Thomaides T (2014): Perceived cognitive decline in multiple sclerosis impacts quality of life independently of depression. Rehabil Res Pract; 2014:128751.
62. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis P (2017): New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 23(2_suppl):78-90.
63. Goldenberg MM (2012): Multiple sclerosis review. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management; 37(3):175-84.
64. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) (2013): Atlas of MS 2013. [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf.
65. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. (2016): MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. The Lancet Neurology; 15(3):292-303.
66. Miller AE, Rhoades RW (2012): Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs. Current opinion in neurology; 25 Suppl:S4-10.
67. Chalmer TA, Baggesen LM, Norgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. (2018): Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. Eur J Neurol; 25(10):1262-e110.
68. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, Lofroth E, Kavaliunas A, Hillert J (2018): The long-term impact of early treatment of multiple sclerosis on the risk of disability pension. J Neurol; 265(3):701-7.
69. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al. (2016): Optimizing treatment success in multiple sclerosis. J Neurol; 263(6):1053-65.

70. Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. (2018): Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? J Neurol Neurosurg Psychiatry; 89(8):844-50.
71. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) (2020): Qualitätshandbuch MS / NMOSD. Empfehlungen zur Therapie der Multiple Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte. [Zugriff: 17.03.2020]. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/03/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MSNMOSD_202001_webfrei-1.pdf.
72. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (2019): Arzneiverordnungs-Report 2019.
73. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. (2018): ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 24(2):96-120.
74. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. (2015): Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. Pract Neurol; 15(4):273-9.
75. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2013): Recommendations for drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. [Zugriff: 23.08.2018]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf.
76. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. (2014): Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: an Australian and New Zealand perspective: part 3 treatment practicalities and recommendations. MS Neurology Group of the Australian and New Zealand Association of Neurologists. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia; 21(11):1857-65.
77. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
78. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedstrom AK, et al. (2017): Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England); 23(9):1233-40.
79. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. (2019): Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Jama; 321(2):175-87.
80. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM (2019): Highly active multiple sclerosis: An update. Multiple sclerosis and related disorders; 30:215-24.
81. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pfleger C, Sousa L, Vernon K, et al. (2016): Variations in multiple sclerosis practice within Europe - Is it time for a new treatment guideline? Multiple sclerosis and related disorders; 8:35-44.
82. Bayer Vital GmbH (1995): Betaferon® 250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
83. Biogen GmbH (1997): AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.

84. Biogen GmbH (2014): Plegridy® 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze/ Fertigpen; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
85. Merck Serono GmbH (1998): Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
86. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. (2013): Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. Ann Neurol; 73(1):95-103.
87. Killestein J, Polman CH (2011): Determinants of interferon beta efficacy in patients with multiple sclerosis. Nature reviews Neurology; 7(4):221-8.
88. Sa MJ, de Sa J, Sousa L (2014): Relapsing-remitting multiple sclerosis: patterns of response to disease-modifying therapies and associated factors: a national survey. Neurology and therapy; 3(2):89-99.
89. Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. (2011): Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. Eur J Neurol; 18(8):1036-45.
90. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. (2014): Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. The Lancet Neurology; 13(7):657-65.
91. Ebers GC (1998): Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. The Lancet; 352(9139):1498-504.
92. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. (1996): Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol; 39(3):285-94.
93. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. (1995): Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology; 45(7):1268-76.
94. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R (2013): Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol; 73(6):705-13.
95. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
96. Biogen GmbH (2014): Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
97. Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR (2013): Multiple sclerosis: Prospects and promise. Ann Neurol; 74(3):317-27.
98. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E (2017): Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug Des Devel Ther; 11:2193-207.
99. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS), Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) (2018): Dimethylfumarat (Tecfidera®) - Informationen für Patienten, Stand: Februar 2018. [Zugriff: 17.06.2019]. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-

content/uploads/2018/05/KKNMS-DMSG_Patientenhandbuch-Fumarat_20180509_webfrei.pdf.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Teriflunomid. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Dimethylfumarat. [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf.
102. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
103. Biogen GmbH (2006): TYSABRI® 300 mg; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
104. European Medicines Agency (EMA) (2019): Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada_en.pdf.
105. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2009): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. Vom 16. Oktober 2008. BAnz. Nr. 55 (S. 1 304) vom 09.04.2009. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-737/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_BAnz.pdf.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV (Therapiehinweise) – Alemtuzumab. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4253/2020-04-16_AM-RL-IV_TH-Alemtuzumab.pdf.
107. Cohen J, Comi G, Selmaj K, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2017): Ozanimod vs Interferon β-1a: Clinical and MRI Results of RADIANCE Part B – A 2-Year Phase 3 Trial in Relapsing Multiple Sclerosis. Vortrag, ECTRIMS 2017.
108. Comi G, Kappos L, Selmaj K, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. (2017): Ozanimod Demonstrates Efficacy and Safety in a Phase 3 Trial of Relapsing Multiple Sclerosis (SUNBEAM); Vortrag, ECTRIMS 2017.
109. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT (2016): The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. CNS drugs; 30(2):135-47.
110. Harris S, Tran JQ, Southworth H, Spencer C, Cree B, Zamvil S (2019): Effect of ozanimod on circulating leukocyte subtypes: data from a randomised, open-label, phase 1 study in patients with relapsing multiple sclerosis. Konferenzbeitrag zum ECTRIMS Annual Meeting 2019
111. Petersen G (2017): Arzneimittel im Morbi-RSA. Deutsche Apotheker Zeitung; 2017(4):54.

112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Fidaxomicin. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2394/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_TrG.pdf.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Colestilan. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf.
114. Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-SV), Bundesverband der Arzneimittelhersteller (BAH), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Pro Generika, Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) (2016): Rahmenvereinbarung nach § 130b Abs. 9 SGB V. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Rahmenvereinbarung_130b_Abs9__SGB_V_2016.pdf.
115. Bundesversicherungsamt (BVA) (2017): Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2018 (29.09.2017), Anlage 1a - ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018. [Zugriff: 06.04.2020]. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2018/20170929Festlegung_Klassifikationsmodell_2018.zip.
116. Sanofi-Aventis Groupe (2013): Teriflunomid (Aubagio®). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3A. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
117. Statistisches Bundesamt (Destatis Genesis) (2019): Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) (23131-0001); Nebendiagnosen der vollstationären Patienten: Deutschland, Jahre, Nebendiagnosen ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) (23141-0001). [Zugriff: 25.04.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de.
118. Bundesversicherungsamt (BVA) (2019): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2018.
119. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE Bund) (2019): Bevölkerung im Jahresdurchschnitt (Grundlage Zensus 2011). [Zugriff: 05.11.2019]. URL: http://www.gbe-bund.de.
120. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE Bund) (2019): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). [Zugriff: 05.11.2019]. URL: http://www.gbe-bund.de.
121. Bundesversicherungsamt (BVA) (2011): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2010.
122. Holstiege J, Steffen A, Akmatov M, Bätzing J (2018): Versorgungsprofile der Multiplen Sklerose im vertragsärztlichen Sektor. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/05. [Zugriff: 29.05.2019]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=90.

123. Bundesversicherungsamt (BVA) (2016): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2015.
124. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O (2017): Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. Neuroepidemiology; 49(3-4):91-8.
125. Bundesversicherungsamt (BVA) (2012): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2011.
126. Bundesversicherungsamt (BVA) (2013): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2012.
127. Bundesversicherungsamt (BVA) (2014): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2013.
128. Bundesversicherungsamt (BVA) (2015): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2014.
129. Bundesversicherungsamt (BVA) (2017): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2016.
130. Bundesversicherungsamt (BVA) (2018): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2017.
131. Celgene GmbH (2020): Excel-Modell zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der Nutzenbewertung von Ozanimod (Zeposia®).
132. Braune S, Bergmann A (2020): Das NeuroTransData-Register am Beispiel der Multiplen Sklerose. „Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung, Heft 10, 52-65. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Welchen-Zusatz-Nutzen-haben-Registerdaten-d251.pdf.
133. Braune S, Bergmann A (2019): Letter to the editor on "Multiple sclerosis registries in Europe – An updated mapping survey" published in Multiple Sclerosis and Related Disorder 27 (2019) 171–178. Multiple sclerosis and related disorders; 28:262.
134. Thiel S, Leypoldt F, Röpke L, Wandinger KP, Kümpfel T, Aktas O, et al. (2018): Neuroimmunological Registries in Germany. Neurology International Open; 02(01):E25-E39.

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.

Vorbemerkung

In den nachfolgenden Abschnitten 3.3.1 – 3.3.6 werden die Kosten einer Behandlung mit Ozanimod und der zVT anhand der Angabe zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch auf jährlicher Basis dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die GKV angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten errechnet. Anschließend werden die zu erwartenden Versorgungsanteile für Ozanimod im ambulanten und stationären Versorgungsbereich unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Therapieabbrüche unter Ozanimod-Therapie, der gegebenen Versorgungssituation der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der Patientenpräferenzen beschrieben.

Als zVT im Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit aktiver RRMS“ hat der G-BA die folgenden Behandlungen bestimmt:

1) für Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RRMS1):

   IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

2) für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (RRMS2):

   Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (IFN β-1a oder IFN β-1b oder Glatirameracetat unter Berücksichtigung der Zulassung)

Da die Zielpopulationen den relevanten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entsprechen, wird in den nachfolgenden Abschnitten keine Unterscheidung hierzu vorgenommen. Laut Fachinformation sind für Ozanimod, IFN β-1a / Peg-IFN β-1a, IFN β-1b und Ocrelizumab Aufdosierungen im ersten Jahr einer Behandlung vorgesehen. Für Alemtuzumab ergibt sich aufgrund der zyklischen Behandlung ein unterschiedliches Behandlungsschema in den ersten beiden Jahren einer Behandlung. Es werden daher die Kosten aller Therapien getrennt für das 1. sowie das 2. Behandlungsjahr bzw. die Folgejahre angegeben.

Bezüglich der Interferone und Glatirameracetat stehen mehrere Präparate zur Verfügung, welche im Folgenden einzeln aufgeführt werden, sodass alle in einer Wirkstoffklasse zur Verfügung stehenden Optionen mit Ihren Kosten für die gesetzlichen Krankenversicherungen abgebildet werden. Die Arzneimittel Avonex®, Rebif®, Plegridy®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ finden alle regelhaft Anwendung in der Behandlung von Patienten mit MS. Weiterhin unterscheiden sich die Präparate in ihrer Darreichungsform. Über die differenzierte Applikationsart erweitern die Präparate das Spektrum möglicher Optionen auch innerhalb einer Wirkstoffklasse und generieren so einen relevanten Mehrwert für den Patienten. Aus Sicht von Celgene ist es daher richtig und erforderlich, alle Präparate im Rahmen der Kostenermittlung heranzuziehen, um die tatsächlich anfallenden Kosten in der Versorgung abzubilden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ozanimod p. o. 0,23 mg, 0,46 mg, **0,92 mg**[3] (Zeposia®) [1]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung Tag 1 – 4: 1× täglich 0,23 mg Tag 5 – 7: 1× täglich 0,46 mg Erhaltungsphase ab Tag 8: 1× täglich 0,92 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®) [2]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung[4]: Woche 1: 1× wöchentlich 7,5 µg Woche 2: 1× wöchentlich 15 µg Woche 3: 1× wöchentlich 22,5 µg Erhaltungsphase ab Woche 4: 1× wöchentlich 30 µg	52	1
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, **44 µg/0,5 ml** (Rebif®) [3]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3× wöchentlich 8,8 µg Woche 3 – 4: 3× wöchentlich 22 µg Erhaltungsphase ab Woche 5[5]: 3× wöchentlich 44 µg	156	1

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Peg-IFN β-1a s. c. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, **125 µg/0,5 ml** (Plegridy®) [4]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 0: 1× 63 µg Tag 14: 1× 94 µg Erhaltungsphase ab Tag 28: alle 2 Wochen 125 µg	26,1	1
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) [5]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5	1
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) [6]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5	1
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) [7]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 20 mg	365	1
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®) [8]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 3× wöchentlich 40 mg	156	1

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®) [9]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 20 mg	365	1
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ) [10]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 3× wöchentlich 40 mg	156	1
Ocrelizumab i. v. 300 mg (Ocrevus®) [11]	RRMS1	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 0: 1× 300 mg Tag 14: 1× 300 mg Erhaltungsphase ab 6 Monate nach der ersten Dosis: alle 6 Monate 1× 600 mg	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 2	1
Alemtuzumab i. v. 12 mg (Lemtrada®) [12]	RRMS2	*Zyklisch* Jahr 1: an 5 aufeinander-folgenden Tagen 1× täglich 12 mg Jahr 2: an 3 aufeinander-folgenden Tagen 1× täglich 12 mg	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3	1
Fingolimod p. o. 0,5 mg (Gilenya®) [13]	RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 0,5 mg	365	1
Natalizumab i. v. 300 mg (Tysabri®) [14]	RRMS2	*Kontinuierlich* alle 4 Wochen 1× 300 mg	13	1

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.

[1]) Bei mehreren Dosierungen ist die für die Erhaltungstherapie verwendete Dosis fett markiert.

[2]) Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnungen erfolgen mit den ungerundeten Zahlen.

[3]) Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierungsstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln werden die drei Wirkstärken als 0,23 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-Hydrochlorid), 0,46 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid) und 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen. Die für die Erhaltungstherapie verwendete Dosis ist fett markiert.

[4]) Für Avonex® kann alternativ eine Aufdosierung mit einer halben Dosis Avonex® von 15 µg begonnen werden, bevor der Patient die volle Dosis von 30 µg erhält.

Bezeichnung der Therapie[1]	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
[5]) Die empfohlene Dosierung für Rebif® ist 44 µg dreimal pro Woche. Für Patienten, die laut Ansicht Ihres Arztes diese Dosierung nicht vertragen können, ist eine niedrigere Dosis von 22 µg, ebenfalls dreimal pro Woche injiziert, empfohlen.				
I. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Peg-IFN β-1a: Pegyliertes Interferon beta-1a; p. o.: per oral; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

In Tabelle 3-15 ist der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen mit Ozanimod und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation schubförmig-remittierende Multiple Sklerose dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Ozanimod (Zeposia®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer zu Ozanimod stammen aus der Fachinformation zu Zeposia® [1]. Eine Hartkapsel enthält 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1 mg Ozanimod-Hydrochlorid) und wird 1 × täglich oral (p. o.) eingenommen. In der anfänglichen Aufdosierung wird die Einnahmestärke zweimal gesteigert bis die volle Dosis erreicht ist. Begonnen wird mit einer Dosierung von 0,23 mg (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-Hydrochlorid) 1 × täglich an den Tagen 1 bis 4, gefolgt von 0,46 mg (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid) 1 × täglich an den Tagen 5 bis 7. Ab Tag 8 erhält der Patient die volle Erhaltungsdosis von 0,92 mg Ozanimod 1 × täglich.

Infolgedessen ergeben sich 365 Behandlungen à 1 Behandlungstag jährlich.

Anmerkung: Wird die Therapie mit Ozanimod für einen oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung oder für mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und 28 oder für mehr als 14 Tage nach Tag 28 unterbrochen, sollte eine erneute Aufdosierung erfolgen, bevor die Therapie mit der Erhaltungsdosis fortgeführt wird.

Bei Ozanimod handelt es sich um eine kontinuierliche, tägliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

IFN β-1a (Avonex® / Rebif®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von IFN β-1a stammen aus den Fachinformationen zu Avonex® [2] und Rebif® [3].

Avonex®

Das IFN β-1a Avonex® wird 1× wöchentlich intramuskulär (i. m.) zu 30 µg injiziert. Zu Beginn einer Behandlung mit Avonex® soll eine Aufdosierung in Woche 1 bis 3 erfolgen, wobei

Patienten in Woche 1 einmalig 7,5 µg, in Woche 2 einmalig 15 µg und in Woche 3 einmalig 22,5 µg erhalten. Ab Woche 4 beträgt die Erhaltungsdosis 30 µg 1× wöchentlich. Alternativ kann die Aufdosierung mit einer halben Dosis Avonex® von 15 µg beginnen, bevor der Patient die volle Dosis von 30 µg erhält.

Infolgedessen ergeben sich 52 Behandlungen à 1 Behandlungstag jährlich. Bei Avonex® handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist; nach 2 Jahren sollte gemäß Empfehlung eine erneute klinische Beurteilung erfolgen und die Fortführung der Therapie im Einzelfall überdacht werden.

Rebif®

Die empfohlene Dosis für IFN β-1a (Rebif®) beträgt 44 µg als subkutane (s. c.) Injektion 3× in der Woche als Erhaltungsdosis. Eine anfängliche Aufdosierung ist in den Wochen 1 bis 4 einer initialen Behandlung vorgesehen. Begonnen wird mit einer Dosierung von 8,8 µg 3× wöchentlich in Woche 1 und 2 gefolgt von 22 µg 3× wöchentlich in den Wochen 3 und 4. Zu Woche 5 ist die Erhaltungsdosis von 44 µg erreicht.

Hieraus ergeben sich jährlich 156 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Für Patienten, die laut Ansicht Ihres Arztes die Dosierung von 44 µg nicht vertragen können, ist eine niedrigere Dosis von 22 µg, ebenfalls 3× pro Woche injiziert, empfohlen. Bei Rebif® handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist; innerhalb der ersten 4 Jahre wird empfohlen im Abstand von 2 Jahren die Indikation zur Therapie mit Rebif® zu überprüfen.

Pegyliertes Interferon beta-1a (Peg-IFN β-1a, Plegridy®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Peg-IFN β-1a stammen aus der Fachinformation zu Plegridy® [4].

Peg-IFN β-1a (Plegridy®) wird alle zwei Wochen (14 Tage) zu 125 µg als subkutane Injektion (s. c.) verabreicht. Zu Beginn einer Behandlung mit Plegridy® soll eine Aufdosierung mit zwei Dosissteigerungen erfolgen, bis die volle Erhaltungsdosis erreicht wird. Patienten erhalten 63 µg an Tag 0 und 94 µg an Tag 14 zu Beginn einer Behandlung. Ab Tag 28 ist die volle Dosis von 125 µg erreicht.

Aus dem Behandlungsmodus für Plegridy® ergeben sich 26,1 Behandlungen[12] jährlich à 1 Behandlungstag. Bei Plegridy® handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von IFN β-1b stammen aus den Fachinformationen zu Betaferon® [5] und Extavia® [6].

[12] Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen und kann in der mitgelieferten Excel-Tabelle nachvollzogen werden [15].

Die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation beträgt sowohl für IFN β-1b Betaferon® als auch für Extavia® 250 µg als subkutane Injektion (s. c.) an jedem zweiten Tag. Initial ist eine Dosissteigerung in drei Schritten vorgesehen, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. An den Tagen 1, 3 und 5 einer Behandlung ist eine Dosis von 62,5 µg/0,25 ml IFN β-1b vorgesehen, gefolgt von 125 µg/0,5 ml an den Tagen 7, 9 und 11 sowie 187,5 µg/0,75 ml an den Tagen 13, 15, und 17. Ab Tag 19 erhalten Patienten die volle Dosis von 250 µg/ml.

Aus dem Behandlungsmodus für Betaferon® und Extavia® ergeben sich 182,5 Behandlungen jährlich à 1 Behandlungstag. Es handelt es sich um kontinuierliche Behandlungen, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Glatirameracetat stammen aus den Fachinformationen zu Copaxone® [7, 8], Clift® [9] und Glatirameracetat AbZ [10].

Copaxone®

Das Glatirameracetat Copaxone® ist in zwei Dosierungsschemata zugelassen: Entweder werden 1× täglich 20 mg oder 3× wöchentlich 40 mg subkutan injiziert.

Clift®

Clift® ist lediglich als 20 mg Dosierung erhältlich. Die empfohlene Dosis von Clift® beträgt ebenfalls 20 mg als tägliche Gabe.

Glatirameracetat AbZ

Glatirameracetat AbZ ist als 40 mg Dosierung erhältlich und es wird ebenfalls die Dosierung von 3× wöchentlich 40 mg subkutaner Gabe empfohlen.

Infolgedessen ergeben sich für Copaxone® und Clift® in der 20 mg Dosierung 365 beziehungsweise für die 40 mg Dosierungen von Copaxone® und Glatirameracetat AbZ 156 Behandlungen jährlich mit je 1 Behandlungstag. Es handelt sich um kontinuierliche Therapien.

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Ocrelizumab stammen aus der Fachinformation zu Ocrevus® [11].

Ocrelizumab wird alle 6 Monate intravenös als Einmalinfusion von 600 mg injiziert. Die initiale Dosis von 600 mg wird in 2 Infusionen je 300 mg im Abstand von 2 Wochen gegeben. Es ist laut Fachinformation ein Mindestabstand zwischen den Folgeinfusionen von 5 Monaten einzuhalten, wobei die Folgeinfusionen einmal alle 6 Monate gegeben werden sollten.

Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 3 Behandlungen à 1 Behandlungstag und ab dem zweiten Therapiejahr 2 Behandlungen à 1 Behandlungstag pro Jahr. Bei Ocrelizumab handelt es sich um eine zyklische Therapie, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Alemtuzumab stammen aus der Fachinformation zu Lemtrada® [12].

Patienten erhalten Alemtuzumab (Lemtrada®) zyklisch, intravenös (i. v.) infundiert über insgesamt zwei Behandlungsphasen. In Jahr 1 der Behandlung werden jeweils 12 mg Alemtuzumab 1× täglich an 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen verabreicht. In Jahr 2 der Behandlung werden jeweils 12 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen infundiert, wobei die zweite Behandlungsphase mindestens 12 Monate nach der ersten erfolgen sollte.

Es resultieren 5 Behandlungstage in Jahr 1 und 3 Behandlungstage in Jahr 2. Laut Fachinformation können bis zu 2 zusätzliche Behandlungsphasen in Betracht gezogen werden.

Fingolimod (Gilenya®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Fingolimod stammen aus der Fachinformation zu Gilenya® [13].

Fingolimod (Gilenya®) wird 1× täglich in einer Dosierung von 0,5 mg als Kapsel oral (p. o.) eingenommen.

Infolgedessen ergeben sich 365 Behandlungen à 1 Behandlungstag jährlich. Es handelt sich hierbei um eine kontinuierliche Therapie, da keine begrenzenden Angaben zur Dauer der Therapie in der Fachinformation enthalten sind.

Natalizumab (Tysabri®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Natalizumab stammen aus der Fachinformation zu Tysabri® [14].

Natalizumab (Tysabri®) wird alle 4 Wochen in einer Dosierung von 300 mg i. v. verabreicht.

Infolgedessen ergeben sich 13 Behandlungen à 1 Behandlungstag jährlich. Hierbei handelt es sich um eine kontinuierliche Therapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ozanimod p. o. 0,23 mg, 0,46 mg, **0,92 mg**[3] (Zeposia®) [1]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung Tag 1 – 7: Tag 1 – 4: 1× täglich 0,23 mg Tag 5 – 7: 1× täglich 0,46 mg Erhaltungsphase ab Tag 8: 1× täglich 0,92 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®) [2]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung Woche 1 – 3[4]: Woche 1: 1× wöchentlich 7,5 µg Woche 2: 1× wöchentlich 15 µg Woche 3: 1× wöchentlich 22,5 µg Erhaltungsphase ab Woche 4: 1× wöchentlich 30 µg	52
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, **44 µg/0,5 ml** (Rebif®) [3]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung Woche 1 – 4: Woche 1 – 2: 3× wöchentlich 8,8 µg Woche 3 – 4: 3× wöchentlich 22 µg Erhaltungsphase ab Woche 5[5]: 3× wöchentlich 44 µg	156
Peg-IFN β-1a s. c. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, **125 µg/0,5 ml** (Plegridy®) [4]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 0: 1 × 63 µg Tag 14: 1 × 94 µg Erhaltungsphase ab Tag 28: alle 2 Wochen 125 µg	26,1

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) [5]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) [6]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) [7]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 20 mg	365
Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Copaxone®) [8]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 3× wöchentlich 40 mg	156
Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Clift®) [9]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 20 mg	365
Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ) [10]	RRMS1/RRMS2	*Kontinuierlich* 3× wöchentlich 40 mg	156
Ocrelizumab i. v. 300 mg (Ocrevus®) [11]	RRMS1	*Kontinuierlich* Aufdosierung: Tag 0: 1× 300 mg Tag 14: 1× 300 mg Erhaltungsphase ab 6 Monate nach der ersten Dosis: alle 6 Monate 1× 600 mg	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 2

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**
Alemtuzumab i. v. 12 mg (Lemtrada®) [12]	RRMS2	*Zyklisch* Jahr 1: an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 1× täglich 12 mg Jahr 2: an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 1× täglich 12 mg	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3
Fingolimod p. o. 0,5 mg (Gilenya®) [13]	RRMS2	*Kontinuierlich* 1× täglich 0,5 mg	365
Natalizumab i. v. 300 mg (Tysabri®) [14]	RRMS2	*Kontinuierlich* alle 4 Wochen 1× 300 mg	13

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.

[1]) Bei mehreren Dosierungen ist die für die Erhaltungstherapie verwendete Dosis fett markiert.
[2]) Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnungen erfolgen mit den ungerundeten Zahlen.
[3]) Gemäß den internationalen Standards zur Bezeichnung und Ausweisung der Dosierungsstärke von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln werden die drei Wirkstärken als 0,23 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,25 mg Ozanimod-Hydrochlorid), 0,46 mg Ozanimod (Äquivalent zu 0,5 mg Ozanimod-Hydrochlorid) und 0,92 mg Ozanimod (Äquivalent zu 1,0 mg Ozanimod-Hydrochlorid) ausgewiesen.
[4]) Für Avonex® kann alternativ eine Aufdosierung mit einer halben Dosis Avonex® von 15 µg begonnen werden, bevor der Patient die volle Dosis von 30 µg erhält.
[5]) Die empfohlene Dosierung für Rebif® ist 44 µg dreimal pro Woche. Für Patienten, die laut Ansicht Ihres Arztes diese Dosierung nicht vertragen können, ist eine niedrigere Dosis von 22 µg, ebenfalls dreimal pro Woche injiziert, empfohlen.

I. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Peg-IFN β-1a: Pegyliertes Interferon beta-1a; p. o.: per oral; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 nicht medikamentöse 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**	**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)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ozanimod p. o. 0,23 mg, 0,46 mg, **0,92 mg** (Zeposia®) [1]	RRMS1/RRMS2	365	Aufdosierung: 0,23 mg – 0,46 mg Erhaltungsphase: 0,92 mg	Jahr 1: 331,66 mg Ab Jahr 2: 335,80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®) [2]	RRMS1/RRMS2	52	Aufdosierung: 7,5 µg – 22,5 µg Erhaltungsphase: 30 µg	Jahr 1: 1.515 µg Ab Jahr 2: 1.560 µg
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, **44 µg/0,5 ml** (Rebif®) [3]	RRMS1/RRMS2	156	Aufdosierung: 8,8 µg – 22 µg Erhaltungsphase: 44 µg	Jahr 1: 6.521 µg Ab Jahr 2: 6.864 µg
Peg-IFN β-1a s. c. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, **125 µg/0,5 ml** (Plegridy®) [4]	RRMS1/RRMS2	26,1	Aufdosierung: 63 µg – 94 µg Erhaltungsphase: 125 µg	Jahr 1: 3.166 µg Ab Jahr 2: 3.259 µg
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®) [5]	RRMS1/RRMS2	182,5	Aufdosierung: 62,5 µg – 187,5 µg Erhaltungsphase: 250 µg	Jahr 1: 44.500 µg Ab Jahr 2: 45.625 µg
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®) [6]	RRMS1/RRMS2	182,5	Aufdosierung: 62,5 µg – 187,5 µg Erhaltungsphase: 250 µg	Jahr 1: 44.500 µg Ab Jahr 2: 45.625 µg
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) [7]	RRMS1/RRMS2	365	20 mg	7.300 mg
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®) [8]	RRMS1/RRMS2	156	40 mg	6.240 mg

Bezeichnung der Therapie[1]	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)[2]**	**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)**
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®) [9]	RRMS1/RRMS2	365	20 mg	7.300 mg
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ) [10]	RRMS1/RRMS2	156	40 mg	6.240 mg
Ocrelizumab i. v. 300 mg (Ocrevus®) [11]	RRMS1	Jahr 1: 3 Ab Jahr 2: 2	Aufdosierung: 300 mg Erhaltungsphase: 600 mg	Jahr 1: 1.200 mg ab Jahr 2: 1.200 mg
Alemtuzumab i. v. 12 mg (Lemtrada®) [12]	RRMS2	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3	12 mg	Jahr 1: 60 mg Jahr 2: 36 mg
Fingolimod p. o. 0,5 mg (Gilenya®) [13]	RRMS2	365	0,5 mg	182,50 mg
Natalizumab i. v. 300 mg (Tysabri®) [14]	RRMS2	13	300 mg	3.900 mg

[1]) Bei mehreren Dosierungen ist die für die Erhaltungstherapie verwendete Dosis fett markiert.

[2]) Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sind auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. Die Berechnungen erfolgen mit den ungerundeten Zahlen.

DDD: Definierte Tagesdosis; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Peg-IFN β-1a: Pegyliertes Interferon beta-1a; p. o.: per oral; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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).

In *Tabelle 3-17* ist der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von Ozanimod sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation RRMS dargestellt. Die Angaben werden im Folgenden erläutert.

Ozanimod (Zeposia®)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ozanimod ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr (= 365 Tage) und der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung (= 0,92 mg in der Erhaltungsphase). Aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung (= 4 Tage × 0,23 mg + 3 Tage × 0,46 mg) zum Start einer Behandlung ergibt sich ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und die Folgejahre der Behandlung [vgl. [15]]:

Jahresdurchschnittsverbrauch inkl. Aufdosierung (Jahr 1): 331,66 mg (= 4 × 0,23 mg + 3 × 0,46 mg + 358 × 0,92 mg)

Jahresdurchschnittsdosierung exkl. Aufdosierung (ab Jahr 2): 335,80 mg (= 365 × 0,92 mg)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die Präparate der zVT ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung der Präparate.

IFN β-1a (Avonex® / Rebif®)

Avonex®

Für IFN β-1a (Avonex®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch inklusive Aufdosierung (Jahr 1): 1.515 µg (= 1 × 7,5 µg + 1 × 15 µg + 1 × 22,5 µg + 49 × 30 µg)

Jahresdurchschnittsverbrauch exklusive Aufdosierung (ab Jahr 2): 1.560 µg (= 52 × 30 µg)

Rebif®

Für IFN β-1a (Rebif®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch inklusive Aufdosierung (Jahr 1): 6.521 µg (= 2 × 3 × 8,8 µg + 2 × 3 × 22 µg + 48 × 3 × 44 µg)

Jahresdurchschnittsverbrauch exklusive Aufdosierung (ab Jahr 2): 6.864 µg (= 52 × 3 × 44 µg)

Peg-IFN β-1a (Plegridy®)

Für Peg-IFN β-1a, Plegridy® ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch inklusive Aufdosierung (Jahr 1): 3.166 µg (= 1 × 63 µg + 1 × 94 µg + 24,1 × 125 µg)[13]

Jahresdurchschnittsverbrauch exklusive Aufdosierung (ab Jahr 2): 3.259 µg (= 26,1 × 125 µg)[14]

IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®)

Für IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch inklusive Aufdosierung (Jahr 1): 44.500 µg (= 3 × 62,5 µg + 3 × 125 µg + 3 × 187,5 µg + 173,5 × 250 µg)

Jahresdurchschnittsverbrauch exklusive Aufdosierung (ab Jahr 2): 45.625 µg (= 182,5 × 250 µg)

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Copaxone®

Copaxone® ist in zwei Dosierungen zugelassen. Für die 20 mg beziehungsweise 40 mg Dosierung ergeben sich folgende Verbräuche im Jahresdurchschnitt auf Basis der empfohlenen Gabe von 1× täglich 20 mg beziehungsweise 3× wöchentlich 40 mg [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch (20 mg 1× täglich): 7.300 mg (= 365 × 20 mg)

Jahresdurchschnittsverbrauch (40 mg 3× wöchentlich): 6.240 mg (= 3 × 52 × 40 mg)

Clift®

Clift® ist lediglich in der 20 mg Dosierung auf dem Markt verfügbar, während Glatimeracetat AbZ ausschließlich in der 40 mg Dosierung in der Lauer-Taxe gelistet ist. Bei beiden Produkten ergeben sich jedoch die Verbräuche entsprechend der jeweiligen Dosierung von Copaxone®. Demnach wird bei Clift® eine Gabe von 1× täglich 20 mg empfohlen, die zu folgendem Jahresdurchschnittsverbrauch führt [9]:

Jahresdurchschnittsverbrauch (20 mg 1× täglich): 7.300 mg (= 365 × 20 mg)

Glatirameracetat AbZ

Glatirameracetat AbZ wird entsprechend der 40 mg Dosierung von Copaxone® ebenfalls 3× wöchentlich verabreicht [10]:

Jahresdurchschnittsverbrauch (40 mg 3× wöchentlich): 6.240 mg (= 3 × 52 × 40 mg)

[13] Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen und kann in der mitgelieferten Excel-Tabelle nachvollzogen werden [15].
[14] Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen und kann in der mitgelieferten Excel-Tabelle nachvollzogen werden [15].

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Laut der Fachinformation zu Ocrevus® wird die initiale Gesamtdosis von 600 mg auf 300 mg bei der ersten Infusion und 300 mg 2 Wochen später bei der zweiten Infusion aufgeteilt [11]. Die weitere Behandlung wird alle 6 Monate mit einer Einmalinfusion von 600 mg (Folgedosen) durchgeführt.

Jahresdurchschnittsverbrauch (Jahr 1): 1.200 mg (= 2 × 300 mg + 1 × 600 mg)

Jahresdurchschnittsverbrauch (ab Jahr 2): 1.200 mg (= 2 × 600 mg)

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Patienten erhalten Lemtrada® infundiert über zwei Behandlungsphasen. In Jahr 1 der Behandlung werden 12 mg Alemtuzumab 1× täglich an 5 aufeinanderfolgenden Behandlungstagen verabreicht. In Jahr 2 der Behandlung 12 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Es ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbräuche [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch (Jahr 1): 60 mg (= 5 × 12 mg)

Jahresdurchschnittsverbrauch (Jahr 2): 36 mg (= 3 × 12 mg)

Fingolimod (Gilenya®)

Auf Basis der 1× täglichen oralen Gabe von Fingolimod gemäß Fachinformation ergibt sich folgender Jahresdurchschnittsverbrauch [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch: 182,50 mg (= 365 × 0,5 mg)

Natalizumab (Tysabri®)

Patienten erhalten Natalizumab alle 4 Wochen zu 300 mg gemäß Empfehlung der Fachinformation. Es ergibt sich der folgende Jahresdurchschnittsverbrauch [15]:

Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.900 mg (= 52 / 4 × 300 mg)

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ozanimod (Zeposia®)	**Zeposia® 0,23 mg bzw. 0,46 mg p. o.Starterpack, 7 Kapseln, N1**	**PZN 16151936**	**Basierend auf 16% MwSt.: 519,05** **Basierend auf 19% MwSt.: 532,48**	**Basierend auf 16% MwSt.: 488,41 (28,87[3]; 1,77[5])** **Basierend auf 19% MwSt.: 501,84 (28,87[3]; 1,77[5])**
	Zeposia® 0,92 mg p. o., 28 Kapseln, N2	PZN 16151942	Basierend auf 16% MwSt.: 2.027,03 Basierend auf 19% MwSt.: 2.079,45	Basierend auf 16% MwSt.: 1.909,78 (115,48[3]; 1,77[5]) Basierend auf 19% MwSt.: 1.962,20 € (115,48[3]; 1,77[5])
	Zeposia® 0,92 mg p. o., 98 Kapseln, N3	**PZN 16151959**	**Basierend auf 16% MwSt.: 6.954,77** **Basierend auf 19% MwSt.: 7.134,63**	**Basierend auf 16% MwSt.: 6.548,82 (404,18[3]; 1,77[5])** **Basierend auf 19% MwSt.: 6.728,68 (404,18[3]; 1,77[5])**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
IFN β-1a (Avonex®)	**Avonex® 30 µg/0,5 ml, Injektionslösung in einem Fertigpen, 4 Stück, N2**	**PZN 07687520**	**1.680,99**	**1.532,20 (92,73[3]; 54,29[4]; 1,77[5])**
	Avonex® 30 µg/0,5 ml, Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stück, N3	PZN 07687543	5.032,11	4.746,23 (284,11[3]; 1,77[5])
	Avonex® 30 µg/0,5 ml, Injektionslösung in einer Luer Lock Fertigspritze, 4 Stück, N2	PZN 01902762	1.680,99	1.586,49 (92,73[3]; 1,77[5])

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**
	Avonex® 30 µg/0,5 ml, Injektionslösung in einer Luer Lock Fertigspritze, 12 Stück, N3	PZN 01902822	5.032,11	4.746,23 (284,11[3]; 1,77[5])
IFN β-1a (Rebif®)	Rebif® 8,8 µg + 22 µg, Injektionslösung in einer Patrone, 2 Stück	PZN 05352778	1.049,35	947,03 (57,49[3]; 43,06[4]; 1,77[5])
	Rebif® 8,8 µg + 22 µg, Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stück, N2	PZN 07797591	1.385,78	1.250,89 (76,11[3]; 57,01[4]; 1,77[5])
	Rebif® 8,8 µg + 22 µg, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück, N2	PZN 04773182	1.385,78	1.250,89 (76,11[3]; 57,01[4]; 1,77[5])
	Rebif® 22 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, 4 Stück, N2	PZN 05352755	1.614,26	1.456,98 (88,91[3]; 66,60[4]; 1,77[5])
	Rebif® 22 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, 12 Stück, N3	PZN 11597596	4.728,02	4.259,73 (266,74[3]; 199,78[4]; 1,77[5])
	Rebif® 22 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück, N2	PZN 08914604	1572,66	1.419,54 (86,54[3]; 64,81[4]; 1,77[5])
	Rebif® 22 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3	PZN 13924987	4603,23	4.147,40 (259,61[3]; 194,45[4]; 1,77[5])
	Rebif® 22 µg/0,5 ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stück, N2	PZN 07777192	1.614,26	1.442,09 (88,91[3]; 81,49[4]; 1,77[5])
	Rebif® 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, 4 Stück, N2	PZN 05352761	1.972,62	1.779,55 (109,38[3]; 81,92[4]; 1,77[5])
	Rebif® 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, 12 Stück, N3	PZN 06575871	5.803,09	5.227,41 (328,14[3]; 245,77[4]; 1,77[5])
	Rebif® 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück, N2	PZN 00101936	1.931,00	1.742,08 (107,00[3]; 80,15[4]; 1,77[5])
	Rebif® 44 µg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3	**PZN 13924993**	**5.678,26**	**5.115,05 (321,01[3]; 240,43[4]; 1,77[5])**

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**
	Rebif® 44 µg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stück, N2	PZN 07777217	1.972,62	1.764,65 (109,38[3]; 96,82[4]; 1,77[5])
Peg-IFN β-1a (Plegridy®)	Plegridy® 63 µg /94 µg Injektionslösung in einem Fertigpen, 2 Stück, N1	PZN 10318507	1.864,65	1.759,67 (103,21[3]; 1,77[5])
	Plegridy® 63 µg /94 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stück, N1	PZN 10318542	1.864,65	1.759,67 (103,21[3]; 1,77[5])
	Plegridy® 125 µg Monatspackung Injektionslösung in einem Fertigpen, 2 Stück, N2	PZN 10318513	1.864,65	1.759,67 (103,21[3]; 1,77[5])
	Plegridy® 125 µg Monatspackung Injektionslösung in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2	PZN 10318559	1.864,65	1.759,67 (103,21[3]; 1,77[5])
	Plegridy® 125 µg Monatspackung Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stück, N3	**PZN 10318536**	**5.479,18**	**5.167,77 (309,64[3]; 1,77[5])**
	Plegridy® 125 µg Monatspackung Injektionslösung in einer Fertigspritze, 6 Stück, N3	**PZN 10318565**	**5.479,18**	**5.167,77 (309,64[3]; 1,77[5])**
IFN β-1b (Betaferon®)	Betaferon® 250 µg/ml Aufdosierungspackung Spritzen, 4 × 3 Stück	PZN 00089833	1.311,02	1.237,28 (71,97[3]; 1,77[5])
	Betaferon® 250 µg /ml Sammelpack mit Einzeldosis Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 14 Stück, N2	PZN 03415859	1.569,71	1.493,91 (74,03[6]; 1,77[5])
	Betaferon® 250 µg/ml 3 Monatspackungen Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 × 14 Stück	**PZN 03888977**	**4.471,75**	**4.253,89 (216,09[6]; 1,77[5])**

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**
IFN β-1b (Extavia®)	Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 15 Stück, N2	PZN 07012992	1.470,99	1.379,51 (69,29[6]; 20,42[7]; 1,77[5])
	Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 42 Stück	**PZN 05900435**	**3.936,57**	**3.688,95 (189,89[6]; 55,96[7]; 1,77[5])**
	Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 45 Stück, N3	PZN 09013174	4.213,66	4.008,43 (203,46[6]; 1,77[5])
Glatirameracetat (Copaxone®)	Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung Fertigspritzen, 30 Stück, N2	PZN 05026441	1.426,62	1.346,48 (78,37[3]; 1,77[5])
	Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung Fertigspritzen, 90 Stück	**PZN 05026470**	**4.174,38**	**3.937,49 (235,12[3]; 1,77[5])**
	Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung Fertigspritzen, 12 Stück, N2	PZN 11013299	1.143,44	1.078,97 (62,70[3]; 1,77[5])
	Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung Fertigpen, 12 Stück, N2	PZN 13694949	1.143,44	1.078,97 (62,70[3]; 1,77[5])
	Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung Fertigspritzen, 36 Stück, N3	**PZN 11013307**	**3.350,81**	**3.160,95 (188,09[3]; 1,77[5])**
	Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung Fertigpen, 36 Stück, N3	**PZN 13694955**	**3.350,81**	**3.160,95 (188,09[3]; 1,77[5])**
Glatirameracetat (Clift®)	Clift® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 30 Stück, N2	PZN 11612692	1.160,60	1.104,28 (54,55[6]; 1,77[5])
	Clift® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 90 Stück	**PZN 11612700**	**3.400,75**	**3.235,32 (163,66[6]; 1,77[5])**

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**			**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**
Glatirameracetat (AbZ)	Glatirameracetat AbZ 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück, N2	PZN 14132165	1.269,27	1.197,84 (69,66[3]; 1,77[5])
	Glatirameracetat AbZ 40mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3	**PZN 14132171**	**3.716,75**	**3.505,99 (208,99[3]; 1,77[5])**
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10 ml Durchstechflasche, 1 Stück	PZN 11688732	6.339,09	6.337,32 (1,77[5])
	Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10 ml Durchstechflasche, 2 Stück, N1	**PZN 15744002**	**12.620,81**	**12.619,04 € (1,77[5])**
Alemtuzumab (Lemtrada®)	**Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche, 1 Stück, N1**	**PZN 10047422**	**11.071,03**	**10.390,99 (628,99[3]; 49,28[4];1,77[5])**
Fingolimod (Gilenya®)	Gilenya® 0,25 mg Hartkapseln, 28 Stück, N1	PZN 14240328	1.737,05	1.735,28 (1,77[5])
	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln, 28 Stück, N1	PZN 6839695	1.737,05	1.735,28 (1,77[5])
	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln, 98 Stück, N3	**PZN 7713335**	**5.936,23**	**5.934,46 (1,77[5])**
Natalizumab (Tysabri®)	**Tysabri® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück**	**PZN 4971976**	**2.428,12**	**2.290,96 (135,39[3]; 1,77[5])**

[1]) Für die Arzneimittel der zVT ist der Preisstand gemäß Lauer-Taxe zum 15.06.2020 dargestellt, sodass die Preise inkl. 19 % MwSt. zu verstehen sind. Für Ozanimod wird mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe zum 15.07.2020 ein Preis inkl. 16 % MwSt. ausgewiesen, da zwischen dem 01.07.2020 und 31.12.2020 die geplante MwSt.-Absenkung gemäß des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes Anwendung findet. Um die Vergleichbarkeit der Preise zu gewährleisten, wird daher rechnerisch ein AVP inkl. 19 % MwSt. für Ozanimod ermittelt und zusätzlich angegeben.

Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis[1] in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)[2]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro[1]**

[2]) Bei mehreren Packungen laut Lauer-Taxe ist die für die Erhaltungstherapie wirtschaftlichste Packung fett markiert.
[3]) Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf nicht festbetrags-gebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
[4]) Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
[5]) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung
[6]) Rabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
[7]) Rabatt nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
Quelle: Lauer-Taxe Stand 15.06.2020 bzw. für Ozanimod basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. IFN β-1a: Interferon beta-1a, IFN β-1b: Interferon beta-1b; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Peg-IFN β-1a: Pegyliertes Interferon beta-1a; PZN: Pharmazentralnummer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Apothekenabgabepreise und die GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Ozanimod sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Für die in Vertrieb befindlichen Arzneimittel wird der Preisstand gemäß Lauer-Taxe zum 15.06.2020 dargestellt, sodass die Preise inkl. 19 % MwSt. zu verstehen sind. Für Ozanimod wird mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe zum 15.07.2020 ein Preis inkl. 16 % MwSt, ausgewiesen, da zwischen dem 01.07.2020 und 31.12.2020 die geplante MwSt.-Absenkung gemäß des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes Anwendung findet. Um die Vergleichbarkeit der Preise zu gewährleisten, wird daher rechnerisch ein AVP inkl. 19 % MwSt. für Ozanimod ermittelt und zusätzlich angegeben. Für Ozanimod stammen die Preisangaben vom pharmazeutischen Unternehmer.

Ausgewiesen sind alle verordnungsfähigen Handelsformen der Präparate, Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt. Die Kosten eines Präparates werden als Kosten pro Packung nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße als Apothekenabgabepreis angegeben. Die GKV relevanten Kosten ergeben sich nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte vom angegebenen Apothekenverkaufspreis (AVP). Folgende Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers haben in der Kalkulation Berücksichtigung [15]:

- Rabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V,

- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer
- Fixer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von aktuell 1,77 € pro Packung für verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Weiterführend werden die wirtschaftlichsten Handelsformen je Arzneimittel beschrieben.

Ozanimod (Zeposia®)

Zeposia® ist als Starterpack mit 4 Hartkapseln zu 0,23 mg und 3 Hartkapseln zu 0,46 mg Ozanimod (insgesamt 7 Stück, N1) sowie in zwei verschiedenen Packungsgröße zur Erhaltungstherapie mit 28 (N2) oder 98 (N3) Hartkapseln à 0,92 mg auf dem Markt verfügbar. Die Starterpackung wird zu einem AVP in Höhe von 519,05 € inkl. 16 % MwSt. angeboten (532,48 € inkl. 19 % MwSt.). Als Belastung für die GKV resultieren abzüglich des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 28,87 € und des Apothekenabschlages von 1,77 € Kosten in Höhe von 488,41 € (= 519,05 € − 28,87 € − 1,77 €) inkl. 16 % MwSt (501,84 € = 532,48 € – 28,87 € – 1,77 € inkl. 19 % MwSt.).Die wirtschaftlichste Packung für die Erhaltungstherapie ist die 98 Stück (N3) Packung. Der AVP liegt für diese Packung bei. 6.954,77 € inkl. 16 % MwSt. (7.134,63 € inkl. 19 % MwSt.), sodass sich abzüglich des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 404,18 € sowie des Apothekenabschlages von 1,77 € relevante Kosten für die GKV in Höhe von 6.548,82 € (= 6.954,77 € − 404,18 € − 1,77 €) inkl. 16 % MwSt. ergeben (6.728,68 € = 7.134,63 € – 404,18 € –1,77 € inkl. 19 % MwSt.).

IFN β-1a (Avonex® / Rebif®)

Avonex®

Avonex® wird in den Packungsgrößen N2 (4 Stück) und N3 (12 Stück) jeweils als Fertigpen und Fertigspritze in der Wirkstärke 30 µg/0,5 ml angeboten. Es steht keine spezifische Starterpackung zur Verfügung, weshalb auch in der anfänglichen Phase der Aufdosierung die Fertigspritze bzw. der Fertigpen mit 30 µg/0,5 ml verwendet werden und die übrigbleibende Menge Avonex® gemäß Fachinformation verworfen werden muss [2]. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten ist die wirtschaftlichste Handelsform, errechnet aus den Kosten je Mengeneinheit (hier µg) die Packungsgröße N2 mit 4 Fertigpens à 30 µg. Der AVP dieser Packung liegt bei 1.680,99 €. Abzüglich 92,73 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V, 54,29 € Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V und 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ergeben sich GKV-relevante Kosten pro Packung in Höhe von 1.532,20 € (= 1.680,99 € − 92,73 € − 54,29 € − 1,77 €).

Rebif®

Für Rebif® stehen insgesamt 13 verordnungsfähige Handelsformen zur Verfügung. Drei davon umfassen Starterpackungen mit Wirkstärken von jeweils 8,8 µg + 22 µg Injektionslösung als Patrone, Fertigpen bzw. Spritze, welche jeweils den Patientenbedarf für den ersten Behandlungsmonat decken. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten, ist die wirtschaftlichste

Handelsform für die Aufdosierungsphase die Packung mit 2 Patronen zu einem AVP abzüglich Rabatten von 947,03 €. Der GKV-relevante Preis ergibt sich als AVP von 1.049,35 € abzüglich 57,49 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V, sowie 43,06 € Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V und 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (947,03 € = 1.049,35 € − 57,49 € − 43,06 € − 1,77 €). Die Erhaltungstherapie von Rebif® kann als 22 µg bzw. 44 µg Dosierung erfolgen. Es sind jeweils die Packungsgrößen N2 (4 Stück), N3 (12 Stück bzw. 36 Stück) als Patrone, Fertigspritze und Fertigpen verfügbar. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten, ist die wirtschaftlichste Handelsform für die Erhaltungstherapie von Rebif® 44 µg die Packungsgröße N3, mit 36 Fertigspritzen zu einem AVP abzüglich Rabatten von 5.115,05 €. Die GKV-relevanten Kosten pro Packung ergeben sich aus einem AVP in Höhe von 5.678,26 € abzüglich Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 321,01 €, Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V in Höhe von 240,43 € und abzüglich des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € (5.115,05 € = 5.678,26 € − 321,01 € − 240,43 € − 1,77 €).

Peg-IFN β-1a (Plegridy®)

Plegridy® wird in 2 Handelsformen als Starterpackung in den Packungsgrößen N1 mit jeweils 2 Fertigspritzen bzw. 2 Fertigpens in einer Dosierung von 63 µg + 94 µg angeboten. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten, sind beide Handelsformen gleichermaßen wirtschaftlich. Der AVP dieser Packungen für die Initialphase liegt bei 1.864,68 €. Abzüglich 103,21 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V und 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB Vergeben sich GKV-relevante Kosten pro Packung in Höhe von 1.759,67 € (= 1.864,65 € − 103,21 € − 1,77 €). Für die Erhaltungstherapie stehen Fertigspritze und Fertigpen in 125 µg Dosierung jeweils in den Packungsgrößen N2 (2 Stück) und N3 (6 Stück) zur Verfügung. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten ist die wirtschaftlichste Handelsform, errechnet aus den Kosten je Mengeneinheit (hier µg), die Packungsgröße N3 mit 6 Fertigspritzen bzw. 6 Fertigpens à 125 µg zu 5.167,77 €. Die Kosten ergeben sich aus einem AVP in Höhe von 5.479,18 € abzüglich Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 309,64 € und abzüglich dem Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € (5.167,77 € = 5.479,18 € − 309,64 € − 1,77 €). Kostenseitig besteht kein Unterschied zwischen den Applikationsformen.

IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®)

Betaferon®

Betaferon® wird in 3 Packungsgrößen (12 Stück, 14 Stück (N2) und 42 Stück) angeboten. Die kleinste Packungsgröße mit 12 Stück, ist für die initial zu Beginn einer Therapie empfohlene Phase der Aufdosierung vorgesehen. Für die Starterpackung ist aktuell ein AVP in Höhe von 1.311,02 € gemeldet, welcher vermindert um den Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 71,97 € und den Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB in Höhe von 1,77 € einer GKV-Belastung pro Packung in Höhe von 1.237,28 € (=1.311,02 € −71,97 € − 1,77 €) entspricht. Für die Erhaltungstherapie steht eine Packung mit 14 Stück und zusätzlich eine Monatspackung mit 3 × 14 Stück zur Verfügung. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten, ist die wirtschaftlichste Handelsform - errechnet aus den Kosten je Mengeneinheit (hier µg) -

die 3-Monatspackung mit Kosten zu 4.253,89€. Die Kosten ergeben sich aus einem AVP in Höhe von 4.471,75€ abzüglich Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 216,09€ und Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V 1,77€ (4.253,89€ = 4.471,75€ – 216,09€ – 1,77€).

Extavia®

Für Extavia® stehen ebenfalls 3 Packungsgrößen (15 Stück (N2), 42 Stück und 45 Stück (N3)) mit jeweils 250 µg/ml IFN β-1b zur Verfügung. Errechnet aus den Kosten je Mengeneinheit (hier µg) ist die Packungsgröße mit 42 Stück die günstigste Packung auf Basis der GKV-relevanten Kosten zu 3.688,95€. Dies gilt sowohl für die Aufdosierungsphase als auch für die Erhaltungstherapie. Die Kosten ergeben sich aus einem AVP in Höhe von 3.936,57€ abzüglich Herstellerrabatten von 189,89€ nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V und 55,96 € nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V sowie 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (3.688,95€ =3.936,57€ − 189,89€ − 55,96 € − 1,77€).

Glatirameracetat (Copaxone®/ Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Copaxone® und Clift® werden als Fertigspritzen mit jeweils 20 mg/ml in den Packungsgrößen 30 Stück (N2) und 90 Stück angeboten. Glatirameracetat ist weiterhin mit 40 mg/ml als Copaxone® und Glatirameracetat AbZ in der Darreichungsform der Fertigspritze mit 12 Stück (N2) und 36 Stück (N3) verfügbar. Des Weiteren wird Copaxone® mit 40 mg/ml ebenfalls in den Packungsgrößen 12 Stück (N2) und 36 Stück (N3) als Fertigpen angeboten. Für die drei Produkte in beiden Dosierungen entspricht jeweils die größere Packungsgröße mit 90 (20 mg/ml) bzw. 36 Stück (40 mg/ml) der wirtschaftlichsten Handelsform errechnet aus den GKV-relevanten Kosten je Mengeneinheit (hier mg/ml).

Copaxone®

Die Kosten für die GKV betragen bei Copaxone® 20 mg/ml mit 90 Fertigspritzen 3.937,49€, was einem AVP in Höhe von 4.174,38€ abzüglich 235,12€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V entspricht (3.937,49€ = 4.174,38€ − 235,12€ − 1,77€). Die wirtschaftlichste Packung Copaxone® mit 40 mg/ml Wirkstoff und 36 Fertigspritzen bzw. 36 Fertigpens hat GKV-relevante Kosten von 3.160,95€, was einem AVP in Höhe von 3.350,81€ abzüglich 188,09€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V entspricht (3.160,95€ = 3.350,81€ − 188,09€ − 1,77€).

Clift®

Für Clift® entstehen der GKV Kosten in Höhe von 3.235,232€ (20 mg/ml und 90 Stück). Die Kosten errechnen sich aus einem AVP von 3.400,75€ abzüglich 163,66€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V sowie eines Apothekenabschlags von 1,77€ nach § 130 Abs. 1 SGB V (3.235,32€ = 3.400,75€ − 163,66€ − 1,77€).

Glatirameracetat AbZ

Des Weiteren steht der Wirkstoff Glatirameracetat der Firma AbZ Pharma zur Verfügung. Hier betragen die Kosten für die GKV für eine 40 mg/ml Packung mit 36 Fertigspritzen (N3)

3.505,99€, was einem AVP in Höhe von 3.716,75€ abzüglich 208,99€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V entspricht (3.505,99€ = 3.716,75€ − 208,99€ − 1,77€).

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Ocrevus® wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10 ml Durchstechflasche mit 300 mg bzw. in 2 10 ml Durchstechflaschen mit jeweils 300 mg zur Verfügung gestellt. Beide Packungen sind gleichermaßen wirtschaftlich. Die Kosten für die GKV betragen für die Packung Ocrevus® mit 1 Durchstechflasche 6.337,32€, was einem AVP in Höhe von 6.339,09€ abzüglich 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V entspricht (6.337,32€ = 6.339,09€ − 1,77€). Für 2 Durchstechflaschen ergeben sich GKV-relevante Kosten von 12.619,04 € (= 12.620,81 € − 1,77 €) auf Basis gleicher Systematik.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Lemtrada® ist in einer Dosierung von 12 mg als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ausschließlich in einer Handelsform (einzelne Durchstechflasche) zu einem AVP in Höhe von 11.071,03€ abzüglich 628,99€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V, 49,28€ Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs: 3a SGB V und 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V erhältlich. Daraus ergibt sich eine GKV-Belastung pro Packung in Höhe von 10.390,99€ (=11.071,03€ − 628,99€ − 49,28€ − 1,77€).

Fingolimod (Gilenya®)

Für Gilenya® stehen eine Handelsform à 0,25 mg Fingolimod mit 28 Stück (N1) und zwei Handelsformen à 0,5 mg Fingolimod mit 28 Stück (N1) bzw. 98 Stück (N3) zur Verfügung. Auf Basis der GKV-relevanten Kosten, ist die wirtschaftlichste Handelsform, errechnet aus den Kosten je Mengeneinheit (hier mg), die Packungsgröße mit 98 Stück (N3) zu 5.934,46€. Diese Kosten errechnen sich aus einem AVP in Höhe von 5.936,23€ abzüglich 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (5.934,46€ = 5.936,23€ − 1,77€).

Natalizumab (Tysabri®)

Tysabri® ist in einer Dosierung von 20 mg/ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer einzelnen Durchstechflasche zu GKV-relevanten Kosten von 2.290,96€ erhältlich. Die Kosten pro Packung resultieren aus einem AVP in Höhe von 2.428,12€ abzüglich 135,39€ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie 1,77€ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2.290,96€ = 2.428,12€ − 135,39€ − 1,77€).

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 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ozanimod (Zeposia®) [1]	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
IFN β-1a (Avonex®) [2]	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		
IFN β-1a (Rebif®) [3]	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		
Peg-IFN β-1a (Plegridy®) [4]	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		
IFN β-1b (Betaferon®)	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
[5]				
IFN β-1b (Extavia®) [6]	RRMS1/ RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede		
Glatiramer-acetat (Copaxone®) [7, 8]	RRMS1/ RRMS2	Keine		
Glatiramer-acetat (Clift®) [9]	RRMS1/ RRMS2	Keine		
Ocrelizumab (Ocrevus®) [11]	RRMS1	**Test auf aktive Hepatitis B**	Vor Initiierung der Behandlung	1
		Vorbehandlung Kortikosteroide z. B. Methylprednisolon 100 mg	1 je Gabe	3× Jahr 1 2× ab Jahr 2
		Vorbehandlung Antihistaminika z. B. Diphenhydramin 50 mg	1 je Gabe	3× Jahr 1 2× ab Jahr 2
		Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden (Option 1) **oder** **Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden (Option 2)**[1]	1 je Gabe	3× Jahr 1 2× ab Jahr 2
Alemtuzumab (Lemtrada®) [12]	RRMS2	**Suchtest auf HIV-Infektion** GOP 32575	Vor Initiierung der Behandlung	2
		Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA GOP 32850	Vor Initiierung der Behandlung	2
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose	Vor Initiierung der Behandlung	1
		Vorbehandlung Kortikosteroide z. B. Methylprednisolon 1.000 mg	3 je Behandlungs-phase	3 × Jahr 1 3 × Jahr 2

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Vorbehandlung Antihistaminika z. B. Diphenhydramin 50 mg	1 je Gabe	5 × Jahr 1 3 × Jahr 2
		Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen z. B. Aciclovir 200 mg	2× täglich während der Behandlung und über 1 Monat danach	70 × Jahr 1 66 × Jahr 2
		Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden	1 je Gabe	5 × Jahr 1 3 × Jahr 2
Fingolimod (Gilenya®) [13]	RRMS2	**Suchtest auf HIV-Infektion** GOP 32575	Vor Initiierung der Behandlung	2
		Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA GOP 32850	Vor Initiierung der Behandlung	2
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung bei der Gabe von Fingolimod	Bei der ersten Behandlung	1
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	1 im ersten Behandlungsjahr	1
		Medizinische Beurteilung der Haut	Bei Behandlungsbeginn und danach alle 6 bis 12 Monate	2
Natalizumab (Tysabri®) [14]	RRMS2	**Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden**	1 je Gabe	13

EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; mg: Milligramm; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis)

[1)] Option 2 der schnelleren Gabe von Ocrelizumab über ca. 2 Stunden darf gemäß Fachinformation nur bei Patienten angewendet werden, bei denen sich bei vorangegangenen Infusionen keine schwere infusionsbedingte Reaktion gezeigt hat.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-19 sind die bei einer Behandlung mit Ozanimod und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fachinformation regelhaft zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen wiedergegeben. Um einen Abgleich der Angaben mit der Abrechnungspraxis

verschreibender Ärzte zu gewährleisten, fand eine Überprüfung der abgerechneten Leistungen durch einen niedergelassenen Facharzt für Nervenheilkunde und Neurologie statt, welcher die gemachten Angaben bestätigt hat.

Die Behandlung der RRMS ist unabhängig von der Wahl der krankheitsmodifizierenden Therapie unter Aufsicht eines in dieser Erkrankung erfahrenen Arztes durchzuführen. Es wird daher davon ausgegangen, dass Einstellung und Überwachung der Therapie für alle Patienten durch einen Facharzt erfolgt. Die Abrechnung der Grundpauschale für Fachärzte der Nervenheilkunde und Neurologie fällt gemäß dieser Annahme regelhaft für alle behandelten Patienten an und wird nicht in den Zusatzleistungen berücksichtigt.

Ebenfalls regelhaft in der Behandlung der MS ist die Überwachung von Laborparametern wie die Erhebung eines Blutbildes (ggf. einschließlich chemischer Blutwerte), Leberfunktionstests, sowie ggf. Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests sowie die Blutdruckmessung zur üblichen Therapiekontrolle. Analog zur Vorgehensweise des G-BA in vorangegangenen Verfahren werden diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht als regelhaft unterschiedlich aufgefasst und im Rahmen der Auflistung und Kostenkalkulation der zusätzlich notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung nicht angesetzt [16]. Der Transparenz halber werden die Leistungen gemäß Fachinformation qualitativ im Text erläutert.

Übergreifend wird weiterhin die Bestimmung der Krankheitsaktivität im Rahmen der Verlaufskontrolle einer Behandlung über bildgebende Verfahren (MRT) nicht angesetzt. Es kann angenommen werden, dass ein Basis-MRT-Scan zum Behandlungsbeginn und ggf. weitere Untersuchungen mehrfach im Laufe der Behandlung für alle Therapien erhoben werden.

Im Folgenden werden die zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen je Produkt beschrieben.

Ozanimod (Zeposia®)

Wie bei allen immunmodellierenden Arzneimittel, sollten Patienten vor Therapiebeginn mit Ozanimod auf ihre **Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV)** überprüft werden. Patienten ohne bereits dokumentierte Immunität gegen das VZV sollten laut Fachinformation einmalig vor der Gabe von Ozanimod gegen dieses Virus geimpft werden [1]. Dementsprechend wird ein **Test auf Antikörper gegen VZV** empfohlen. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Teil der für die Therapie mit Ozanimod indizierten Patienten aufgrund der fehlenden Immunität eine **Impfung** erforderlich ist. Da die Notwendigkeit des Tests auf Immunität bzw. der potentiellen Impfung jedoch nicht für alle Patienten anfällt und die Leistung bereits in der Versorgung von Patienten unter krankheits-modifizierender Therapie mit zweckmäßigen Vergleichstherapien wie Fingolimod bzw. Alemtuzumab erfolgt (siehe folgende Abschnitte), werden beide Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme aufgrund der Gabe von Ozanimod ausgewiesen.

Die Behandlung mit Ozanimod wird nicht empfohlen während einer Schwangerschaft. Für Patientinnen, die für eine Behandlung mit Ozanimod in Frage kommen, fällt ggf. die Leistung eines **Schwangerschaftstests** an. Die Kosten werden nicht quantifiziert, da sie nicht für alle

Patienten im Anwendungsgebiet für Ozanimod anfallen und bereits in der Versorgung von Patienten unter krankheitsmodifizierender Therapie mit zweckmäßigen Vergleichstherapien wie z.B. Fingolimod regelhaft entstehen. Somit findet keine Ausweitung der Inanspruchnahme von Leistungen statt.

Laut Fachinformation von Ozanimod sollten vor Beginn einer Behandlung ein aktuelles **Blutbild** sowie aktuelle **Leberfunktionswerte** vorliegen. Die Leberfunktionswerte sollten während der Behandlung mit Ozanimod zu Monat 1, 3, 6, 9, 12 und danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Letzteres ist ebenfalls zutreffend für das große Blutbild. Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie erläutert, werden diese daher nicht als zusätzliche GKV-Leistungen ausgewiesen.

Vor der ersten Gabe von Ozanimod sollte ein **EKG** bei allen Patienten durchgeführt werden, um eventuelle kardiale Vorerkrankungen zu identifizieren. Das EKG ist obligatorisch und fällt regelhaft als zusätzliche Leistung im Vorfeld der Ozanimod Behandlung an. Die Kosten können derzeit nicht quantifiziert werden, da ein EKG für den Neurologen auf Basis des aktuellen EBM-Katalogs nicht separat berechnungsfähig ist (vgl. 3.5).

Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende Herzfrequenzabnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit vorheriger Herzerkrankung (Ruheherzfrequenz von < 55 S/min, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I], Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz) nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen. Da die Beobachtung und Betreuung sich jedoch auf Risikopatienten beschränkt und nicht für das gesamte Patientenkollektiv anfällt, wird diese Leistung nicht als regelhafte Inanspruchnahme ausgewiesen.

Gleiches gilt für die potenzielle Einholung von kardiologischem Rat bei Patienten mit weiteren, schwerwiegenden Vorerkrankungen des Herzens zur Unterstützung der Therapieentscheidungen und Festlegung der optimalen Überwachungsstrategie.

Des Weiteren sollten Patienten mit den Vorerkrankungen Diabetes mellitus, Uveitis oder Netzhauterkrankungen vor und regelmäßig während der Therapie mit Ozanimod auf ein **Makulaödem** untersucht werden. Auch dies trifft nur auf einen Teil der für die Therapie mit Ozanimod in Frage kommenden MS Patienten zu, sodass diese zusätzliche GKV-Leistung nicht regelhaft anfällt.

Während der Behandlung mit Ozanimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Die Überprüfung ist Teil der ärztlichen Grundpauschale und wird nicht separat angesetzt.

Zusammenfassend fallen für die Therapie mit Ozanimod zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich in Form des essenziellen EKGs vor Beginn einer Behandlung an, welches im Rahmen der Kostenabschätzung zu berücksichtigen jedoch derzeit nicht quantifizierbar ist.

IFN β-1a (Avonex® / Rebif®) und Peg-IFN β-1a (Plegridy®)

Die Angaben zu den zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen von IFN β-1a und Peg-IFN β-1a sind den Fachinformationen von Avonex® 30 µg [2] und Rebif® 44 µg [3] bzw. Plegridy® 125 µg [4] entnommen.

In den ersten Behandlungsmonaten leiden Patienten unter Interferon-Therapie häufig an grippeähnlichen Symptomen. Um die typischen Nebenwirkungen zu mildern, wird vor und über weitere 24 Stunden nach einer jeden Behandlung die Anwendung eines **antipyretisch wirksamen Analgetikums** empfohlen. Die deutsche Leitlinie empfiehlt als Antipyretikum 500 – 1.000 mg Paracetamol oder 400 – 800 mg Ibuprofen 30 Minuten vor jeder Injektion [17]. Beide Wirkstoffe sind in der oralen Darreichungsform nach Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) eingeschränkt verordnungsfähig zu Lasten der GKV. Laut der Fachinformationen wird die Gabe von antipyretisch wirksamen Analgetika lediglich empfohlen, sodass hier keine zwingend notwendige und somit verordnungsfähige Begleitmedikation gemäß § 12 Abs. 7 der Arzneimittel-Richtlinie vorliegt. Der zusätzliche Behandlungsbedarf für Patienten unter Therapie mit Avonex®, Rebif® beziehungsweise Plegridy® mit antipyretisch wirksamen Analgetika wird daher an dieser Stelle erwähnt, um die reale Inanspruchnahme von Leistungen einer Behandlung im System und für alle Betroffenen transparent darzustellen. Er fließt jedoch nicht in die Berechnung der für die GKV relevanten Zusatzleistungen ein, da die Kosten aufgrund der eingeschränkten Verordnungsfähigkeit nicht hinreichend quantifiziert werden können.

Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen sollten bei der Gabe von Interferonen auf eine Verschlechterung des kardialen Zustandes hin überwacht werden. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um einen Teil der Zielpopulation, sodass **kardiologische Kontrolluntersuchungen** nicht als regelhafte zusätzliche GKV-Leistung angesetzt werden.

Im Folgenden werden die für Avonex® und Rebif® spezifisch anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen, wie in der jeweiligen Fachinformation aufgeführt, beschrieben.

Avonex®

Während der Behandlung sollte die Kontrolle des **Blutbildes mit Differenzialblutbild**, **Thrombozytenzahl** und **chemischen Blutwerten** erfolgen. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen bzw. mit schwerer Myelosuppression sollte zudem eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Werte in Erwägung gezogen werden. Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie erläutert, werden die Leistungen daher nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Zusammenfassend fallen für die Therapie mit Avonex® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Rebif®

Für Rebif® sollte initial zur Behandlung, sowie nach den Monaten 1, 3 und 6 und danach in regelmäßigen Abständen ein **Gesamtblutbild mit Differenzialblutbild** und **Thrombozytenzahl** durchgeführt werden. In gleichen Abständen sollte laut Fachinformation eine **Überprüfung der Nieren- und Leberfunktion** der Patienten stattfinden. Für alle Patienten sollte zudem zu Beginn einer Behandlung mit Rebif® ein **Test auf Funktion der Schilddrüse** erfolgen. Bei abnormalen Werten werden weitere Tests der Schilddrüsenfunktion alle 6 – 12 Monate empfohlen. Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie erläutert, werden auch hier die Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Zusammenfassend fallen für die Therapie mit Rebif® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Plegridy®

Vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen nach Beginn der Therapie und danach in periodischen Abständen sollte die Kontrolle des **Gesamtblutbildes mit Differenzialblutbild**, **Thrombozytenzahl** und **chemischen Blutwerten** erfolgen. Ebenfalls empfohlen wird die Kontrolle von Nieren- und Leberfunktion. Des Weiteren ist Vorsicht geboten bei bestimmten Vorerkrankungen, wie schwerer Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen sowie bei Patienten mit **Myelosuppression** oder **Schilddrüsenfunktionsstörungen**, bei denen **regelmäßige Überwachungen** der jeweiligen Werte empfohlen werden. Die Leistungen werden nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen, da sie regelhaft im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS durchgeführt werden (siehe oben).

Zusammenfassend fallen für die Therapie mit Plegridy® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

INF β-1b (Betaferon® / Extavia®)

Für IFN β-1b werden die Informationen über zusätzlich notwenige GKV-Leistungen ebenfalls den Fachinformationen entnommen [5, 6].

Vor Beginn und während der Behandlung wird die **Kontrolle des Blutbilds mit Differenzialblutbild**, **Thrombozytenzahl** und **chemischen Blutwerten** empfohlen. Ebenfalls empfohlen wird die **Kontrolle von Nieren- und Leberfunktion**. Die Leistungen werden nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen, da sie regelhaft im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS durchgeführt werden (siehe oben). Patienten mit Störungen der **Schilddrüsenfunktion**, Patienten mit vorbestehender **Herzerkrankung**, **Anämie**, **Thrombozytopenie** und/oder **Leukozytopenie**, **erhöhten Transaminasewerten** und **Niereninsuffizienz** sollten laut Fachinformation **engmaschig überwacht** werden [5, 6]. Diese Untersuchungen fallen jedoch nicht regelhaft für alle Patienten an und werden daher nicht zu den zusätzlichen GKV-Leistungen gezählt.

Demnach fallen für die Therapie mit Betaferon® und Extavia® keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Patienten mit bereits bestehender **Herzerkrankung** oder eingeschränkter **Nierenfunktion** sollten **engmaschig überwacht** werden. Diese Untersuchungen fallen jedoch nicht regelhaft für alle Patienten an und werden daher nicht zu den zusätzlichen GKV-Leistungen gezählt.

Zusammenfassend fallen für Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ laut Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [7-10].

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Es darf zu Beginn der Therapie mit Ocrelizumab keine aktive Infektionskrankheit vorliegen. Der Ausschluss von Infektionskrankheiten wird in der Fachinformation insoweit präzisiert, dass der Patient vorab auf eine aktive **Hepatitis B Infektion** getestet werden muss. Nach der Leitlinie sind hierfür aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich [18]. Das resultierende Stufenverfahren wird für Ocrelizumab bereits durch den G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss beschrieben [16] und an dieser Stelle übernommen. Das Stufenschema der serologischen Diagnostik sieht vor, dass zunächst eine Testung von Hepatitis-B-Oberflächen(HBs)-Antigenen (GOP 32781) und Anti-Hepatitis-B-Kern(HBc)-Antikörpern (GOP 32614) erfolgt. Sind beide negativ, dann kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist der HBs-Antigentest positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen. Bei ausschließlich positivem Ergebnis der Anti-HBc-Antikörper werden die Patienten auf Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) untersucht. Zur Absicherung der Diagnose bei negativen HBs-Antigen-Ergebnissen, positivem Anti-HBc-Antikörpertest sowie negativem Anti-HBs-Antikörper wird eine Analyse der HBV-DNA (GOP 32823) durchgeführt. Die Testung auf Hepatitis-B-Infektionen wird unter zusätzlichen GKV-Kosten einmalig vor Beginn der Therapie angerechnet.

Die Fachinformation von Ocrevus® empfiehlt außerdem eine Impfung mit einem inaktivierten saisonalen Influenza-Impfstoff vor Beginn der Behandlung. Da die Impfstoffe je nach Saison variieren, lassen sich hier keine Kosten quantifizieren.

Gemäß der Fachinformation von Ocrevus® muss für die Therapie mit Ocrelizumab eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und Antihistaminika erfolgen, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. Zusätzlich kann eine Vorbehandlung mit Antipyretika in Erwägung gezogen werden.

Die **Vortherapie mit Methylprednisolon** (oder einem Äquivalent) sollte laut Fachinformation zu 100 mg i. v. 30 Minuten vor jeder Behandlung mit Ocrelizumab erfolgen. Daraus ergeben sich regelhaft 2 Gaben Methylprednisolon während der Erhaltungstherapie. Im initialen Behandlungsjahr ergeben sich 3 Gaben Methylprednisolon aufgrund der Aufdosierungsphase. Die aktuell wirtschaftlichste Packung i. v. Methylprednisolon für ein Verbrauch von 100 mg auf Basis der GKV-relevanten Kosten ist Metypred®, Galenpharma, mit 125 mg Methylprednisolon als Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN: 1684466). Es ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 18,45 € pro Packung (= 22,73 € – 0,55 € – 0,92 € – 1,04 € – 1,77 €). Im ersten Jahr betragen demnach die Kosten für die GKV

aufgrund der Vortherapie mit Methylprednisolon 100 mg 55,35 € (= 3 × 18,45 €) und in den Folgejahren 36,90 € (= 2 × 18,45 €).

Außerdem wird in der Fachinformation von Ocrelizumab die **Vorbehandlung mit Antihistaminika** empfohlen, die 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion verabreicht werden sollen. Aus diesem Grund bietet sich ebenfalls eine intravenöse Gabe des Antihistaminikums an. In der Fachinformation zu Ocrelizumab werden keine weiteren Vorgaben zur Dosierung der Antihistaminika gemacht, daher wird zur Errechnung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen approximativ die Gabe von 50 mg Diphenhydramin angenommen. Hier steht als wirtschaftlichste Packung in der Lauer-Taxe Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml (PZN: 12483357) mit 5 ×2 ml zur Verfügung. Pro Packung ergeben sich somit GKV-relevante Kosten in Höhe von 15,21 € (= 17,84 €[15] – 0,32 €[16] – 0,54 €[17] – 1,77 €[18]). Die Packung mit 5 ×2 ml würde demnach für 2 Therapiejahre ausreichen (initiales Therapiejahr mit 3 Therapietagen + Folgejahr mit 2 Therapietagen). Es ergeben sich somit zusätzliche GKV-Leistungen für das erste Therapiejahr in Höhe von gerundet 9,13 € (= 15,21 € / 5 × 3) bzw. 6,08 € (= 15,21 € / 5 × 2) für das zweite Therapiejahr.

Die Fachinformation zu Ocrelizumab enthält keine weiteren Dosierungsangaben zur Vorbehandlung mit **antipyretisch wirksamen Analgetika** zu einem Zeitpunkt 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion. Es wird davon ausgegangen, dass Ibuprofen und Paracetamol gleichermaßen geeignet sind. Beide Wirkstoffe sind nach Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) der AMVV, wie bereits erwähnt, eingeschränkt verordnungsfähig zu Lasten der GKV. Auch in der Fachinformation von Ocrelizumab handelt es sich bei der Gabe von antipyretisch wirksamen Analgetika nicht um eine zwingend notwendige Begleitmedikation gemäß § 12 Abs. 7 der Arzneimittel-Richtlinie. Der zusätzliche Behandlungsbedarf für Patienten unter Therapie mit Ocrelizumab mit antipyretische wirksamen Analgetika wird daher an dieser Stelle aufgeführt, um die reale Inanspruchnahme von Leistungen einer Behandlung im System und für alle Betroffenen transparent darzustellen, fließt jedoch nicht in die Berechnung der für die GKV relevanten Zusatzleistungen ein.

Die Infusion von Ocrelizumb erfolgt über 2,5 Stunden bei der Initialdosis und 3,5 Stunden bei den Folgedosen (Option 1). In einer neuen Version der Fachinformation aus April 2020 wurde als weitere Therapieoption (Option 2) für die Folgedosen eine kürzere Infusionszeit von 2 Stunden angegeben, wenn während der vorangegangenen Infusionen keine schwere infusionsbedingte Reaktion aufgetreten ist [11]. Nach jeder Infusion soll der Patient 1 Stunde nachbeobachtet werden. Gemeinsam mit der Vortherapie, die 30 – 60 Minuten vor jeder Infusion begonnen werden soll, ergibt sich ein Zeitraum der ambulanten Betreuung von mehr als 4 Stunden (Initialdosis und Option 1) bzw. mehr als 2 Stunden (Option 2). Hierfür kann die

[15] AVP laut Lauer-Taxe (Stand: 15.06.2020).
[16] Rabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
[17] Rabatt nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
[18] Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V.

GOP 01511 zur **ambulanten Betreuung von mehr als 4 Stunden** bzw. die GOP 01510 zur **ambulanten Betreuung von mehr als 2 Stunden** bei der Gabe von monoklonalen Antikörpern angesetzt werden.

Zusammenfassend fallen für die Behandlung mit Ocrelizumab zusätzliche GKV-Leistungen für die Testung auf Hepatitis B Infektionen, die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und Antihistaminika sowie die ambulante Betreuung an, da diese laut Fachinformation regelhaft unterschiedlich im Vergleich zu den Therapiealternative anfallen.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Vor Therapiebeginn mit Alemtuzumab müssen Patienten auf ihre **Immunität gegen das VZV** überprüft werden, sollten sie in der Anamnese keine Windpocken aufweisen bzw. nicht gegen das Virus geimpft seien. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Alemtuzumab ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem **VZV-Impfstoff** erfolgen. Da davon ausgegangen werden kann, dass der Test auf Antikörper gegen VZV und ggf. die Impfung nicht regelhaft für alle Patienten durchgeführt wird und die Leistung bei weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien wie z. B. Fingolimod anfällt, werden die Kosten nicht als zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV in den Jahrestherapiekostenberechnungen erfasst.

Für weibliche Patienten wird empfohlen, jährlich ein **Screening auf humane Papillomaviren** (HPV) durchzuführen. Da das Anwendungsgebiet von Alemtuzumab sowohl Männer als auch Frauen umfasst, kann davon ausgegangen werden, dass das HPV-Screening nur bei einem Teil der mit Alemtuzumab therapierten Patienten Anwendung findet, weshalb die Kosten für das Screening keinen Eingang in die Errechnung der Jahrestherapiekosten für Alemtuzumab finden.

Alemtuzumab ist kontraindiziert für Patienten, die mit dem humanen **Immundefizienz-Virus** (HIV) infiziert sind. Zu Beginn einer Behandlung mit Alemtuzumab sollten Patienten auf HIV untersucht werden. Der Nachweis erfolgt nach der Zweistufendiagnostik mit Such- und Bestätigungstest gemäß der Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e. V. und der Gesellschaft für Virologie e. V. [19]. Im ersten Schritt wird auf HIV-1- und HIV-2-Antikörper getestet und/oder ob ein virales HIV-p24-Antigen vorliegt (GOP 32575). Im zweiten Schritt wird dann ein Bestätigungstest über den Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA (GOP 32850) durchgeführt. Generell sollte zum Ausschluss einer Probenverwechslung immer eine zweite Blutprobe getestet werden, weshalb der G-BA beispielsweise bei den zusätzlichen GKV-Leistungen im Verfahren zu Cladribin den HIV-Test zweifach ansetzt [20].

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf **aktive** als auch **inaktive (latente) Tuberkulose** untersucht werden. Hierfür wird einmalig ein Bluttest zur quantitativen Bestimmung einer In-vitro-Interferon-gamma-Freisetzung angesetzt (GOP 32670).

Laut Fachinformation von Alemtuzumab sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine **HBV- und/oder HCV-Infektion** vor Beginn der Behandlung auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Da nicht davon ausgegangen werden kann,

dass die Notwendigkeit des Tests für alle Patienten anfällt, werden die Kosten im Rahmen der Quantifizierung der zusätzlichen Inanspruchnahme von Leistungen für Alemtuzumab nicht angesetzt.

Es wird weiterhin empfohlen, dass Patienten die **Impfanforderungen** mindestens 6 Wochen vor einer Behandlung mit Alemtuzumab erfüllen. Der Impfstatus sollte daher für alle Patienten zu Beginn einer Behandlung überprüft werden. Die Leistung wird als Routineuntersuchung gewertet und nicht separat in den Zusatzleistungen quantifiziert.

An den ersten 3 Tagen jeder Behandlungsphase mit Alemtuzumab sollten Patienten mit **Kortikosteroiden** vorbehandelt werden. In klinischen Studien mit Alemtuzumab erhielten Patienten eine Prämedikation von 1.000 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten durch Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, wird exemplarisch ebenfalls von einer Gabe von Methylprednisolon 1.000 mg ausgegangen. Die Packungsgröße mit dem niedrigsten GKV-relevanten Preis wurde auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung gültigen Preise gemäß der Lauer-Taxe ermittelt. Bei jeweils 3 Gaben in Jahr 1 und Jahr 2 der Behandlung umfasst die ermittelte wirtschaftlichste Packungsgröße 3 Stück. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist Methypred forte 1.000 mg GALEN Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (PZN 5020757) die günstigste Prämedikation auf Basis der GKV-relevanten Kosten mit 132,77 € (= 152,39 € – 6,71 € –11,14 € – 1,77 €) pro Packung. Für jedes Behandlungsjahr wird somit eine Packung mit jeweils 3 Dosen angesetzt.

Laut Fachinformation wird für Alemtuzumab zusätzlich eine **Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika** empfohlen, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. In klinischen Studien erhielten die meisten Patienten Antihistaminika und/oder Antipyretika vor mindestens einer Alemtuzumab-Infusion.

Da in der Fachinformation keine weiteren Angaben zur Dosierung der Antihistaminika in der Vorbehandlung gemacht werden, wird von einer Prämedikation kurz vor jeder Behandlung mit Alemtuzumab ausgegangen. Zur Errechnung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wird approximativ die Gabe von 50 mg Diphenhydramin angesetzt. Da es sich bei Alemtuzumab um eine Infusion handelt, wird bei der Gabe der Antihistaminika von einer intravenösen Gabe ausgegangen. Hier steht als wirtschaftlichste Packung in der Lauer-Taxe Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml (PZN: 12483357) mit 5 ×2 ml zur Verfügung. Im initialen Therapiejahr wird eine Packung komplett verbraucht. Auch im zweiten Therapiejahr werden die Kosten für die gesamte Packung angesetzt, da es sich um eine begrenzte Therapie handelt und der Verwurf berücksichtigt werden muss. Es ergeben sich somit für jedes

Behandlungsjahr GKV relevante Kosten in Höhe von einer Packung zu jeweils 15,21 € (= 17,84 €[19] – 0,32 €[20] – 0,54 €[21] – 1,77 €[22]).

Die Fachinformation zu Alemtuzumab enthält keine weiteren Angaben zur Vorbehandlung mit antipyretisch wirksamen Analgetika. Es wird davon ausgegangen, dass Ibuprofen und Paracetamol gleichermaßen geeignet sind. Die Gabe der Analgetika ist auch für Alemtuzumab keine zwingend erforderliche Begleitmedikation § 12 Abs. 7 der Arzneimittel-Richtlinie. Beide Wirkstoffe sind nach Anlage 1 (zu § 1 Nr. 1 und § 5) der AMVV, wie bereits erwähnt, eingeschränkt verordnungsfähig zu Lasten der GKV. Der zusätzliche Behandlungsbedarf für Patienten unter Therapie mit Alemtuzumab mit antipyretische wirksamen Analgetika wird daher an dieser Stelle aufgeführt, um die reale Inanspruchnahme von Leistungen einer Behandlung im System und für alle Betroffenen transparent darzustellen, fließt jedoch nicht in die Berechnung der für die GKV relevanten Zusatzleistungen ein.

Eine orale **Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen** sollte bei allen Patienten zu Beginn einer Behandlung mit Alemtuzumab erfolgen. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der jeweiligen Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht. Analog zu den klinischen Studien mit Alemtuzumab wird für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten exemplarisch von einer Gabe von zweimal täglich 200 mg Aciclovir ausgegangen. Bei 5 Behandlungstagen in Jahr 1 und 3 Behandlungstagen in Jahr 2 einer Behandlung mit Alemtuzumab und approximativ 30 weiteren Tagen der Vorbehandlung mit Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen ergeben sich insgesamt 35 bzw. 33 Tage der Vorbehandlung in Jahr 1 und Jahr 2 einer Behandlung mit Alemtuzumab. Bei zweimal täglicher Dosierung à 200 mg Aciclovir lässt sich ein Verbrauch von 70 bzw. 66 Tabletten à 200 mg ermitteln. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist die wirtschaftlichste Packungsgröße die Packung mit 100 Tabletten à 200 mg. In der Festbetragsgruppe stehen zum 01.04.2020 mehrere Präparate als wirtschaftlichste Alternativen zur Verfügung z. B. ACIC 200 mg Tabletten (Hexal AG, PZN 04887715). Der Festbetrag liegt bei 24,88 € (200 mg, N3), sodass sich nach Abzug des Herstellerrabattes in Höhe von 10% (1,10 €) nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGBV sowie des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € eine Belastung für die GKV von 22,01 € pro Packung ergibt. Da es sich um eine begrenzte Therapie auf 2 Jahre handelt, wird im zweiten Behandlungsjahr ebenfalls eine ganze Packung mit 100 Tabletten angesetzt.

Vor der Infusion von Alemtuzumab sollte gemäß Fachinformation ein **EKG** bei allen Patienten durchgeführt sowie die **Vitalparameter** bestimmt werden (inkl. Herzfrequenz und Blutdruckmessung). Des Weiteren soll vor der Behandlung mit Alemtuzumab und mindestens

[19] AVP laut Lauer-Taxe (Stand: 15.06.2020).
[20] Rabatt nach § 130a Absatz 1 Satz 2 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
[21] Rabatt nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
[22] Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V.

48 Monate nach der letzten Infusion ein großes **Blutbild mit Differentialblutbild**, **Serumtransaminasen, Serumkreatinin, Schilddrüsenfunktionstest** und **Urinanalyse** mit Mikroskopie durch geführt werden. Diese Leistungen fallen regelhaft als zusätzliche Leistung im Vorfeld der MS-Behandlung an. Analog der Fachinformation zu Alemtuzumab, legt auch der G-BA in seinen Therapiehinweisen die weitreichende Überwachung der Therapie mittels Laboruntersuchungen vor Beginn, während einer Therapie und bis zu 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab fest (vgl. IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie [21]). Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist jedoch grundsätzlich eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie bereits erläutert, werden die Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen. Inwieweit der Therapiehinweis für Alemtuzumab zu einer Ausweitung der Leistungen führt, ist nicht bekannt und kann daher nicht quantifiziert werden.

Alemtuzumab wird laut Fachinformation dem Patienten als Infusion über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht. Zusätzlich wird nach der Infusion die Kontrolle auf Infusionsreaktionen für mindestens 2 Stunden empfohlen. Inklusive der Vor- und Nachbereitungszeit sowie der empfohlenen Vortherapie kann somit in der Versorgung die **praxisklinische Betreuung von > 6 Stunden** abgerechnet werden (GOP 01512). Damit verbundene Kosten werden als zusätzliche GKV-Leistung für 5 Behandlungstage in Jahr 1 der Behandlung und für 3 Behandlungstage in Jahr 2 der Behandlung mit Alemtuzumab angesetzt.

Zusammenfassend fallen für die Behandlung mit Alemtuzumab zusätzliche GKV-Leistungen für die Testung auf HIV, Tuberkulose, die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden und Antihistaminika, die Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen sowie die Praxisklinische Betreuung an, da diese laut Fachinformation regelhaft unterschiedlich im Vergleich zu den Therapiealternative anfallen. Die mit der Alemtuzumab Behandlung einhergehenden prophylaktischen Maßnahmen sowie die Therapie begleitenden Untersuchungen sind als umfangreich im Vergleich zu den übrigen Therapiealternativen einzustufen.

Fingolimod (Gilenya®)

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod müssen Patienten auf ihre **Immunität gegen VZV** überprüft werden, sollten sie in der Anamnese keine Windpocken aufweisen bzw. nicht gegen das Virus geimpft seien. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod ein vollständiger **Impfdurchlauf** mit einem VZV-Impfstoff erfolgen. Da davon ausgegangen werden kann, dass der Test auf Antikörper gegen VZV und ggf. die Impfung nicht regelhaft für alle Patienten durchgeführt wird und die Leistung bei weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien wie z. B. Alemtuzumab anfällt, werden die Kosten nicht als zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV in den Jahrestherapiekostenberechnungen erfasst.

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod sollte vor Beginn der Therapie ebenfalls eine **Impfung gegen HPV** in Betracht gezogen werden. Gemäß der Versorgungsstandards wird ebenfalls ein regelmäßiges Krebsscreening einschließlich Papanicolaou-Test (Pap-Test) empfohlen. Da es sich hierbei um Leistungen der

Regelversorgung handelt und diese Leistungen ebenfalls bei anderen Wirkstoffen anfallen, werden die Kosten dieser Leistungen nicht als zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt.

Fingolimod ist kontraindiziert für Patienten mit **HIV-Infektion**. Zu Beginn einer Behandlung mit Fingolimod sollten Patienten auf HIV untersucht werden. Ebenso wie bei Alemtuzumab fallen daher zweimalig Kosten für einen Suchtest (GOP 32575) und einen Bestätigungstest (GOP 32850) an.

Weitere Kontraindikationen bestehen bei aktiven Infektionen, wie **Hepatitis** oder **Tuberkulose**. Auch bei einer bestehenden **Schwangerschaft** darf die Therapie mit Fingolimod nicht begonnen werden. Da auch hier nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Notwendigkeit der Tests für alle Patienten anfällt, werden die Kosten im Rahmen der Quantifizierung der zusätzlichen Inanspruchnahme von Leistungen für Fingolimod nicht angesetzt.

Gemäß der Fachinformation zu Fingolimod sollen Patienten bei der Erstgabe, bei der Umstellung von der 0,25 mg-Dosis auf die 0,5 mg-Dosis sowie bei der Wiederaufnahme der Therapie nach einer Unterbrechung durch einen Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der MS besitzt. Im Vergleich zu anderen krankheitsmodifizierenden Therapien ist für Fingolimod eine regelhaft erhöhte Inanspruchnahme ärztlicher Leistung erforderlich, weshalb dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zum 01. Juli 2019 eine entsprechende Zusatzpauschale speziell für die **Gabe von Fingolimod** hinzugefügt (GOP 01516) wurde. Die Abrechnungsziffer ist substitutiv und führt nicht zu Einsparungen bei anderen GOP. Die Leistung wird einmalig zu Beginn der Behandlung als zusätzliche GKV-Leistungen angesetzt. Da die weiteren Zeitpunkte einer erneuten ärztlichen Überwachung bei der Gabe von Fingolimod patientenindividuell unterschiedlich sind, werden diese nicht weiter quantifiziert. Patienten müssen zu Beginn einer Behandlung mit Fingolimod, vor erstmaliger Gabe und für einen Zeitraum von 6 Stunden nach der ersten Dosis, mit einem **Elektrokardiogramm** (EKG) **und Blutdruckmessungen** auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Leistung mit der neuen GOP im EBM-Katalog abgedeckt wird. Auch im weiteren Behandlungsverlauf sind laut Fachinformation regelmäßige Blutdruckkontrollen durchzuführen. Da diese in der Fachinformation nicht weiter quantifiziert sind, werden keine weiteren Kosten als zusätzliche GKV-Kosten aufgeführt. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sollten zudem regelmäßige **kardiologische Kontrolluntersuchungen** erfolgen. Dies betrifft jedoch nicht alle Patienten, sodass diese Leistung nicht regelhaft anfällt.

Bei der Therapie mit Fingolimod wird die regelmäßige Erstellung eines **großen Blutbildes** inklusive **Leberfunktionswerte** für alle Patienten empfohlen. Die Überwachung der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie bereits erläutert, werden die Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Bei mit Fingolimod behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet. Etwa 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn sollte aus diesem Grund

eine **ophthalmologische Untersuchung** der Patienten erfolgen. Hierfür wird die augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211) angesetzt.

Bei Fingolimod behandelten Patienten wurden Basalzellkarzinome berichtet. Gemäß Fachinformation sollte eine **Beurteilung der Haut** bei Behandlungsbeginn und danach alle 6 bis 12 Monate erfolgen. Für die Berechnung der GKV-relevanten Zusatzleistungen wird von zwei Kontrolluntersuchung jährlich ausgegangen. Hierfür kann die hautärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 10211) angesetzt werden.

Zusammenfassend fallen für die Behandlung mit Fingolimod zusätzliche GKV-Leistungen für die Testung auf HIV vor Behandlungsbeginn an, sowie Leistungen in Zusammenhang mit der aufwändigen Beobachtung bei Verabreichung von Fingolimod (Zusatzpauschale Beobachtung durch den Neurologen). Im weiteren Verlauf der Behandlung wird die ophthalmologische Untersuchung und die Beurteilung der Haut nötig. Alle laut Fachinformation aufgezählten Leistungen fallen regelhaft unterschiedlich im Vergleich zu den Therapiealternative an.

Natalizumab (Tysabri®)

Gemäß Fachinformation wird Natalizumab i. v. über etwa 1 Stunde verabreicht. Die Patienten sind während der Infusion und 1 Stunde über das Ende der Infusion hinaus auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu beobachten. Obwohl laut Fachinformation das Risiko einer Überempfindlichkeit bei der ersten Gabe oder nach einem längeren behandlungsfreien Zeitraum am größten ist, sollte eine Überempfindlichkeitsreaktion bei jeder Gabe in Betracht gezogen werden. Es entstehen regelhafte Unterschiede in den erbrachten Leistungen im Vergleich zu den übrigen Wirkstoffen in der zVT durch die **praxisklinische Betreuung** mit einer Dauer von **mehr als 2 Stunden** (GOP 01510). Diese Leistung wird demnach 13 × pro Jahr angesetzt.

Vor der Behandlung mit Natalizumab wird die **Kontrolle des Blutbilds** einschließlich der **Lymphozyten** empfohlen. Ebenfalls empfohlen wird die Kontrolle der **Leberfunktion**. Die Kontrolle der Therapie über Laborparameter ist eine regelhafte Leistung im Rahmen der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS. Wie erläutert, werden die Leistungen nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Über den gesamten Behandlungszeitraum müssen Natalizumab behandelte Patienten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer PML überprüft werden. Zur Ermittlung des Risikoniveaus, wird gemäß Fachinformation ein Test auf **Anti-JCV-Antikörper** empfohlen. Dieser sollte bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten alle 6 Monate wiederholt werden. Auch für Patienten, die nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt wurden und einen niedrigen Antikörper-Index aufweisen, wird empfohlen regelmäßig alle 6 Monate erneut hinsichtlich der Höhe des Antikörper-Index zu testen. Aufgrund der fehlenden Abrechnungsposition für diesen Test kann die Leistung nicht im Rahmen der zusätzlich anfallenden Kosten kalkuliert werden.

Zusammenfassend werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die praxisklinische Betreuung und der Anti-JCV-Antikörpertest angesetzt, da diese laut Fachinformation regelhaft

unterschiedlich im Vergleich zu den Therapiealternativen anfallen. Für den Anti-JCV-Antikörpertest besteht jedoch keine Abrechnungsziffer, weshalb diese zusätzliche Leistung nicht monetarisiert werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Immunität und Vorerkrankungen	
Suchtest auf HIV-Infektion GOP 32575	4,45
Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA GOP 32850	43,40
Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose GOP 32670	58,00
Test auf aktive Hepatitis B GOP 32781 GOP 32614 GOP 32617 GOP 32823	 5,50 5,90 5,50 89,50
Vorbehandlungen	
Vorbehandlung Kortikosteroide 100 mg z. B. Methylprednisolon 100 mg Metypred 125 mg GALEN Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, 1 Stück (PZN: 1684466) AVP: 22,73 €	18,45[1] (0,55[2]; 0,92[3]; 1,04[4]; 1,77[5])
Vorbehandlung Kortikosteroide 1.000 mg z. B. Methylprednisolon 1.000 mg Metypred forte 1.000 mg GALEN Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, 3 Stück (PZN: 5020757) AVP: 152,39 €	132,77[1] (6,71[2]; 11,14[3]; 1,77[5])
Vorbehandlung Antihistaminika z.B. Diphenhydramin 50 mg i.v. z.B. Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Infusionslösung, 5 × 2 ml (PZN 12483357) AVP: 17,84 €	15,21[1] (0,32[2]; 0,54[3]; 1,77[5])
Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen z. B. Aciclovir 200 mg z. B. ACIC 200 mg Tabletten, 100 Stück (PZN 4887715) AVP (Festbetrag): 24,88 €	22,01[6] (1,10[3]; 1,77[5])
Überwachungen	
Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden GOP 01510	48,67
Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden GOP 01511	95,81
Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden GOP 01512	142,72

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung bei der Gabe von Fingolimod GOP 01516	142,72
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung GOP 06211	12,85
Medizinische Beurteilung der Haut GOP 10211	15,71

[1]) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.
[2]) Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
[3]) Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % nach Abs. 3b Satz 1 § 130a SGB V
[4]) Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
[5]) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung
[6]) Festbetrag abzüglich Rabatte

Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen mit Stand Q2 2020 [22], Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2020. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; EKG: Elektrokardiogramm; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den GOP des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 2. Quartal 2020 [22]. Den Kosten pro Leistung liegt ein Punktwert von 10,9871 Cent zu Grunde [23]. Die Kosten für die Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.06.2020).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ozanimod (Zeposia®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
IFN β-1a (Avonex®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	
IFN β-1a (Rebif®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	
Peg IFN β-1a (Plegridy®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	
IFN β-1b (Betaferon®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	
IFN β-1b (Extavia®)	RRMS1/RRMS2	Keine regelhaften Unterschiede	
Glatirameracetat (Copaxone®)	RRMS1/RRMS2	Keine	
Glatirameracetat (Clift®)	RRMS1/RRMS2	Keine	
Ocrelizumab (Ocrevus®)	RRMS1	**Test auf aktive Hepatitis B** GOP 32781, GOP 32614, GOP 32617, GOP 32823	Jahr 1: 106,40 € ab Jahr 2: 0
		Vorbehandlung Kortikosteroide 1 × je Behandlungsphase à 100 mg z. B. Metypred 125 mg, 1 Stück	Jahr 1: 55,35 ab Jahr 2: 36,90
		Vorbehandlung Antihistaminika 50 mg 1 × je Gabe z.B. Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Infusionslösung, 5 × 2 ml	Jahr 1: 9,13 ab Jahr 2: 6,08
		Praxisklinische Betreuung > 4 Stunden (Option 1) GOP 01511 oder **Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden (Option 2)** GOP 01510	Jahr 1: 240,29 bis 287,43 ab Jahr 2: 97,34 bis 191,62
		Gesamte zusätzlichen GKV-Kosten	**Jahr 1: 411,17 bis 458,31** ab **Jahr 2: 140,32 bis 234,60**
Alemtuzumab (Lemtrada®)	RRMS2	**Suchtest auf HIV-Infektion** GOP 32575	Jahr 1: 8,90 Jahr 2: 0
		Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA GOP 32850	Jahr 1: 86,80 Jahr 2: 0

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Test auf aktive oder inaktive (latente) Tuberkulose GOP 32670	Jahr 1: 58,00 Jahr 2: 0
		Vorbehandlung Kortikosteroide 3 × je Behandlungsphase à 1.000 mg z. B. Metypred, 3 Stück	Jahr 1:132,77 Jahr 2: 132,77
		Vorbehandlung Antihistaminika 50 mg 1 × je Gabe z.B. Dimenhydrinat Rotexmedica 50 mg/ml Infusionslösung, 5 × 2 ml	Jahr 1: 15,21 Jahr 2: 15,21
		Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen 1 × täglich während der Behandlung und über 1 Monat danach z. B. ACIC 200 mg, 100 Stück	Jahr 1: 22,01 Jahr 2: 22,01
		Praxisklinische Betreuung > 6 Stunden GOP 01512	Jahr 1: 713,60 Jahr 2: 428,16
		Gesamte zusätzlichen GKV-Kosten	**Jahr 1: 1.037,29** **Jahr 2: 598,15**
Fingolimod (Gilenya®)	RRMS2	**Suchtest auf HIV-Infektion** GOP 32575	Jahr 1: 8,90 Jahr 2: 0
		Nukleinsäurenachweis von HIV-RNA GOP 32850	Jahr 1: 86,80 Jahr 2: 0
		Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung bei der Gabe von Fingolimod GOP 01516	Jahr 1: 142,72 ab Jahr 2: 0
		Ophthalmologische Kontrolluntersuchung GOP 06211	Jahr 1: 12,85 ab Jahr 2: 0
		Medizinische Beurteilung der Haut GOP 10211	Jahr 1: 31,42 ab Jahr 2: 31,42
		Gesamte zusätzlichen GKV-Kosten	**Jahr 1: 282,69** **ab Jahr 2: 31,42**
Natalizumab (Tysabri®)	RRMS2	**Praxisklinische Betreuung > 2 Stunden** GOP 01510	632,71

Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen mit Stand Q2 2020 [22], Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2020. Für die Berechnung der Kosten vgl. [15]
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; EKG: Elektrokardiogramm; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; JCV: John-Cunningham-Virus; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch

Tabelle 3-21 stellt die zusätzlich notwendigen GKV-Zusatzleistungen für Ozanimod und die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Jahr (pro Patient) dar. Die Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden berechnet gemäß der in Tabelle 3-19 gelisteten Anzahl der Leistungen pro Jahr und der in Tabelle 3-20 gelisteten Kosten je Leistung. Die Berechnung je Wirkstoff findet sich detailliert in [15].

Sonstige GKV-Leistungen

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an. Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt.

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 den Apotheken vorbehalten ist [24]. Für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [25].

Sowohl für Ocrelizumab (Ocrevus®) und Alemtuzumab (Lemtrada®) als auch für Natalizumab (Tysabri®) entstehen weitere Kosten durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe [25].

Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Sonstige GKV-Leistungen				
Bezeichnung der Therapie	**Kosten pro Einheit**	**Anzahl pro Behandlung**	**Anzahl pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr**
Ocrelizumab (Ocrevus®)	71,00	1	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 2	Jahr 1: 213,00 ab Jahr 2: 142,00
Alemtuzumab (Lemtrada®)	71,00	1	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3	Jahr 1: 355,00 Jahr 2: 213,00
Natalizumab (Tysabri®)	71,00	1	13	923,00
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in €[1]**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ozanimod p. o. 0,92 mg (Zeposia®)	RRMS1/ RRMS2	**Basierend auf 16 % MwSt.:** Jahr 1: 24.411,65 ab Jahr 2: 24.391,01 **Basierend auf 19 % MwSt.:** Jahr 1: 25.082,12 ab Jahr 2: 25.060,90	-	-	**Basierend auf 16 % MwSt.:** Jahr 1: 24.411,65 ab Jahr 2: 24.391,01 **Basierend auf 19 % MwSt.:** Jahr 1: 25.082,12 ab Jahr 2: 25.060,90
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS1/ RRMS2	19.918,60	-	-	19.918,60
IFN β-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS1/ RRMS2	Jahr 1: 21.407,23 ab Jahr 2: 22.165,22	-	-	Jahr 1: 21.407,23 ab Jahr 2: 22.165,22
Peg IFN β-1a s. c. 125 µg/0,5 ml (Plegridy®)	RRMS1/ RRMS2	Jahr 1: 22.492,27 ab Jahr 2: 22.455,19	-	-	Jahr 1: 22.492,27 ab Jahr 2: 22.455,19

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in €[1]**
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	RRMS1/ RRMS2	Jahr 1: 18.506,05 ab Jahr 2: 18.484,16	-	-	Jahr 1: 18.506,05 ab Jahr 2: 18.484,16
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	RRMS1/ RRMS2	16.029,37	-	-	16.029,37
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	RRMS1/ RRMS2	15.968,71	-	-	15.968,71
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS1/ RRMS2	13.697,45	-	-	13.697,45
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	RRMS1/ RRMS2	13.121,02	-	-	13.121,02
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatiramer-acetat AbZ)	RRMS1/ RRMS2	15.192,62	-	-	15.192,62
Ocrelizumab (Ocrevus®)	RRMS1	25.238,08	Jahr 1: 411,17 bis 458,31 ab Jahr 2: 140,32 bis 234,60	Jahr 1: 213,00 ab Jahr 2: 142,00	Jahr 1: 25.862,25 – 25.909,39 ab Jahr 2: 25.520,40 – 25.614,68
Alemtuzumab i. v. 12 mg (Lemtrada®)	RRMS2	Jahr 1: 51.954,95 Jahr 2: 31.172,97	Jahr 1: 1.037,29 Jahr 2: 598,15	Jahr 1: 355,00 Jahr 2: 213,00	Jahr 1: 53.347,24 Jahr 2: 31.984,12
Fingolimod p. o. 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS2	22.102,84	Jahr 1: 282,69 ab Jahr 2: 31,42	-	Jahr 1: 22.385,53 ab Jahr 2: 22.134,26
Natalizumab i. v. 300 mg (Tysabri®)	RRMS2	29.782,48	632,71	923,00	31.338,19

1) Für die Arzneimittel der zVT ist der Preisstand gemäß Lauer-Taxe zum 15.06.2020 dargestellt, sodass die Preise inkl. 19 % MwSt. zu verstehen sind. Für Ozanimod wird mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe zum 15.07.2020 ein Preis inkl. 16 % MwSt. ausgewiesen, da zwischen dem 01.07.2020 und 31.12.2020 die geplante MwSt.-Absenkung gemäß des Zweiten Corona-Steuerhilfegesetzes Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in €[1]
findet. Um die Vergleichbarkeit der Preise zu gewährleisten, wird daher rechnerisch ein AVP inkl. 19 % MwSt. für Ozanimod ermittelt und zusätzlich angegeben.					
µg: Mikrogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: Intramuskulär; i. v.: Intravenös; IFN: Interferon; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p. o.: Per oral; Peg: Pegyliert; s. c.: Subkutan;					

In Tabelle 3-23 sind die Jahrestherapiekosten je Patient und für die GKV-Zielpopulation als Summe der Arzneimittelkosten und Zusatzkosten für GKV-Leistungen für Ozanimod und die zweckmäßigen Vergleichstherapien dargestellt.

Ozanimod (Zeposia®)

Für Ozanimod (Zeposia®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung (vgl. Tabelle 3-17). Die Arzneimittelkosten pro Jahr errechnen sich auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 331,66 mg in Jahr 1 einer Behandlung und 335,80 mg in den Folgejahren. Für die erste Woche der Aufdosierungsphase steht das Starterpack (N1) mit 4 × 0,23 mg und 3 ×0,46 mg zu 488,41 € inkl. 16 % MwSt. (501,84 € inkl. 19 % MwSt.) zur Verfügung. Die weiteren 358 Tage (= 365 – 7) wird die 98 Stück (N3) Packung Zeposia® zu 6.548,82 € inkl. 16% MwSt. pro Packung (6.728,68 € inkl. 19% MwSt.) verwendet.

Basierend auf 16 % MwSt.:

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 1 × 588,41 € + (358 / 98) × 6.548,82 € = 24.411,65 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): (365 / 98) × 6.548,82 € = 24.391,01 €

Während der Behandlung mit Ozanimod (Zeposia®) fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **24.411,65 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **24.391,01 €**

Basierend auf 19 % MwSt.:

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 1 × 501,84 € + (358 / 98) × 6.728,68 € = 25.082,12 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): (365 / 98) × 6.728,68 € = 25.060,90 €

Während der Behandlung mit Ozanimod (Zeposia®) fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **25.082,12 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **25.060,90 €**

IFN β-1a (Avonex® / Rebif®)

Avonex®

Für IFN β-1a (Avonex®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung (vgl. Tabelle 3-17). Die Arzneimittelkosten pro Jahr errechnen sich auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 1.515 µg in Jahr 1 einer Behandlung und 1.560 µg in den Folgejahren. Den Berechnungen wurde die wirtschaftlichsten Packungsgröße N2 mit 4 Fertigpens à 30 µg zu 1.532,20 € zu Grunde gelegt. Für Avonex® gibt es, wie unter Abschnitt 3.3.3 dargestellt, keine gesonderte Packung für die Aufdosierungsphase. Laut Fachinformation ist jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen nur für den Einmalgebrauch geeignet, sodass in der Aufdosierungsphase ein Verwurf entsteht. Dementsprechend sind die Arzneimittelkosten sowohl im ersten Therapiejahr als auch in den Folgejahren die gleichen.

Arzneimittelkosten: 52 / 4 × 1.532,20 € = 19.918,60 €

Während der Behandlung mit IFN β-1a (Avonex®) fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten: **19.918,60 €**

Rebif®

Für IFN β-1a (Rebif®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung. Die Arzneimittelkosten pro Jahr errechnen sich auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 6.521 µg in Jahr 1 einer Behandlung und 6.864 µg in den Folgejahren. Für die Aufdosierungsphase wird die Packung mit 8,8 µg + 22 µg Injektionslösung in einer Patrone mit insgesamt 2 Patronen je Packung zu 947,03 € angesetzt, die den Bedarf eines Patienten für die ersten 4 Wochen der Behandlung deckt. Den Berechnungen für die die restlichen 144 Behandlungstage (= (52 × 3) – 12) des ersten Behandlungsjahres sowie für die Folgejahre der Therapie wurde die wirtschaftlichsten Packungsgröße N3, mit 36 Fertigspritzen à 44 µg zu 5.115,05 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 1 × 947,03 € + (144 / 36) × 5.115,05 € = 21.407,23 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): (156 / 36) × 5.115,05 € = 22.165,22 €

Während der Behandlung mit IFN β-1a (Rebif®) fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **21.407,23 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **22.165,22 €**

Peg IFN β-1a (Plegridy®)

Für Peg IFN β-1a (Plegridy®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und die Folgejahre der Behandlung. Die Arzneimittelkosten pro Jahr errechnen sich auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 3.166 µg in Jahr 1 und von 3.259 µg in den Folgejahren. Für die Aufdosierungsphase wird die N2-Starterpackung mit 63 µg + 94 µg mit 2 Fertigpens bzw. Fertigspritzen zu 1.759,67 € verwendet, die die Behandlung eines Patienten von 28 Tagen abdeckt. Den Berechnungen der restlichen 337 Tage (= 365 – 28) des ersten Behandlungsjahres sowie der Erhaltungstherapie in den Folgejahren wurde die wirtschaftlichsten Packungsgröße N3, mit 6 Fertigspritzen bzw. 6 Fertigpens à 125 µg zu 5.167,77 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 1 × 1.759,67 € + (337 / 14 / 6) × 5.167,77 € = 22.492,27 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): 365 / 14 / 6 × 5.167,77 € = 22.455,19 €

Während der Behandlung mit Peg IFN β-1a (Plegridy®) fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **22.492,27 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **22.455,19 €**

IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®)

Für IFN β-1b (Betaferon® / Extavia®) ergibt sich aufgrund der vorgesehenen Aufdosierung zum Start einer Behandlung ein unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch für Jahr 1 und Folgejahre der Behandlung. Die Arzneimittelkosten pro Jahr errechnen sich auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs von 44.500 µg in Jahr 1 einer Behandlung und 45.625 µg in den Folgejahren.

Betaferon®

Für die Aufdosierungsphase wird die Starterpackung zu 1.237,28 € angesetzt, welche den Behandlungsbedarf für die ersten 12 Behandlungstage abdeckt. Den Berechnungen zu Betaferon® für die restlichen 170,5 (=(365 / 2) – 12) Behandlungstage des ersten Therapiejahres sowie für die Folgejahre wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße mit 42 (4 × 13) Einzeldosen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung à 250 µg zu 4.253,89 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 1 × 1.237,28 € + (170,5 / 42) × 4.253,89 € = 18.506,05 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): (365 / 2 / 42) × 4.253,89 € = 18.484,16 €

Während der Behandlung mit Betaferon® fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **18.506,05 €**

Jahrestherapiekosten (Jahr 2, Folgejahre): **18.484,16 €**

Extavia®

Den Berechnungen für Extavia® wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße, mit 42 Einzeldosen Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung à 250 µg zu 3.688,95 € zu Grunde gelegt. Da keine anderen Wirkstärken für Extavia® auf dem Markt zur Verfügung stehen, wird die gleiche Wirkstärken-Packungskombination ebenfalls unter Berücksichtigung des Verwurfes für die Aufdosierungsphase genutzt.

Arzneimittelkosten: (365 / 2 / 42) × 3.688,95 € = 16.029,37 €

Während der Behandlung mit Extavia® fallen keine zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich somit aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten: **16.029,37 €**

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Copaxone® und Clift® sind in zwei Dosierungen zugelassen. Für die 20 mg beziehungsweise 40 mg Dosierung ergeben sich auf Basis der empfohlenen Gabe von 1× täglich 20 mg beziehungsweise 3× wöchentlich 40 mg Jahresdurchschnittsverbräuche von 7.300 mg bzw. 6.240 mg.

Copaxone® 20 mg/ml

Den Berechnungen für Copaxone® in der Dosierung von 20 mg/ml wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße, mit 90 Fertigspritzen zu 3.937,49 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (365 / 90) × 3.937,49 € = 15.968,71 €

Während der Behandlung mit Copaxone® fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten: **15.968,71 €**

Copaxone® 40 mg/ml

Den Berechnungen für Copaxone® in der Dosierung von 40 mg/ml wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße, mit 36 Fertigspritzen zu 3.160,95 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (52 × 3 / 36) × 3.160,95 € = 13.697,45 €

Während der Behandlung mit Copaxone® fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten: **13.697,45 €**

Clift® 20 mg/ml

Den Berechnungen für Clift® in der Dosierung von 20 mg/ml wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße, mit 90 Fertigspritzen zu 3.235,32 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (365 / 90) × 3.235,32 € = 13.121,02 €

Während der Behandlung mit Clift® fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten: **13.121,02 €**

Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml

Den Berechnungen für Clift® in der Dosierung von 40 mg/ml wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße, mit 36 Fertigspritzen zu 3.505,99 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (52 × 3 / 36) × 3.505,99€ =15.192,62 €

Während der Behandlung mit Glatirameracetat AbZ fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus den Arzneimittelkosten.

Jahrestherapiekosten : **15.192,62 €**

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ocrevus® während der Erhaltungstherapie wurde die Packung mit 2 Durchstechflaschen zugrunde gelegt, da sie sich ebenso wirtschaftlich wie die Packung mit 1 Durchstechfalsche darstellt. Der Preis pro Packung beträgt für 2 Durchstechflaschen 12.619,04 €.

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 2 × 12.619,04 € = 25.238,08 €

Arzneimittelkosten (ab Jahr 2): 2 × 12.619,04 € = 25.238,08 €

Während der Behandlung mit Ocrevus® fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (Jahr 1): 411,17 € bis 458,31 €

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (ab Jahr 2): 140,32 € bis 234,60 €

Außerdem fällt für die Zubereitung von Ocrevus® die Hilfstaxe an (vgl. Tabelle 3-22).

Kosten für sonstige GKV-Leistungen (Jahr 1): 213,00 €

Kosten für Sonstige GKV-Leistungen (ab Jahr 2): 142,00 €

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, den Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen sowie den sonstigen GKV-Leistungen.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1**): 25.862,25 € bis 25.909,39 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **25.520,40 € bis 25.614,68 €**

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Patienten erhalten Lemtrada® infundiert über zwei Behandlungsphasen. In Jahr 1 der Behandlung ergeben sich Jahresdurchschnittsverbräuche von 60 mg. Im zweiten Therapiejahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 mg. Lemtrada® ist in einer Dosierung von 12 mg als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ausschließlich in einer Handelsform – in einer einzelnen Durchstechflasche zu 10.390,99 € – erhältlich, diese wurde den Berechnungen der Jahrestherapiekosten zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten (Jahr 1): 5 × 10.390,99 € = 51.954,95 €

Arzneimittelkosten (Jahr 2): 3 × 10.390,99 € = 31.172,97 €

Während der Behandlung mit Lemtrada® fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (Jahr 1): 1.037,29 €

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (Jahr 2): 598,15 €

Außerdem fällt für die Zubereitung von Alemtuzumab die Hilfstaxe an (vgl. Tabelle 3-22).

Kosten für sonstige GKV-Leistungen (Jahr 1): 355,00 €

Kosten für Sonstige GKV-Leistungen (Jahr 2): 213,00 €

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, den Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen sowie den sonstigen GKV-Leistungen.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **53.347,24 €**

Jahrestherapiekosten (Jahr 2): **31.984,12 €**

Fingolimod (Gilenya®)

Auf Basis der 1× täglichen oralen Gabe von Fingolimod 0,5 mg gemäß Fachinformation ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182,50 mg. Den Berechnungen für Fingolimod wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße N3, mit 98 Tabletten zu 5.934,46 € zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (365 / 98) × 5.934,46 € = 22.102,84 €

Während der Behandlung mit Fingolimod fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (Jahr 1): 282,69 €

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen (ab Jahr 2): 31,42 €

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus der Summe der Arzneimittelkosten sowie den Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen.

Jahrestherapiekosten (Jahr 1): **22.385,53 €**

Jahrestherapiekosten (ab Jahr 2): **22.134,26 €**

Natalizumab (Tysabri®)

Patienten erhalten Natalizumab alle 4 Wochen zu 300 mg gemäß Empfehlung der Fachinformation. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.900 mg. Natalizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, in einer einzelnen Durchstechflasche zu 2.290,96 € erhältlich. Die Kosten wurden den Berechnungen der Jahrestherapiekosten zu Grunde gelegt.

Arzneimittelkosten: (52 / 4) × 2.290,96 € = 29.782,48 €

Während der Behandlung mit Fingolimod fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (vgl. Tabelle 3-19, Tabelle 3-21).

Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen: 632,71 €

Außerdem fällt für die Zubereitung von Tysabri® die Hilfstaxe an (vgl. Tabelle 3-22).

Kosten für sonstige GKV-Leistungen: 923,00 €

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus der Summe der Arzneimittelkosten, den Kosten für notwendige GKV-Zusatzleistungen sowie den sonstigen GKV-Leistungen.

Jahrestherapiekosten: **31.338,19 €**

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.

Versorgungskontext

Ozanimod ist indiziert für erwachsene Patienten mit RRMS. Auf Basis der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahlen sollen in diesem Abschnitt zu erwartende Versorgungsanteile für den Einsatz von Ozanimod dargestellt werden. Da Ozanimod noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist, liegen noch keine konkreten Verordnungsdaten vor, sodass eine quantitative Aussage zu den Versorgungsanteilen schwierig ist. Im Folgenden wird daher qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Ozanimod in den folgenden Fällen kontraindiziert [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche.

- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse III/IV hatten.
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C).
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Von einem gehäuften Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder den in den Kontraindikationen beschriebenen Therapiesituationen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht auszugehen, sodass durch diese Kontraindikationen keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten ist.

Therapieabbrüche

Aus dem deutschen Versorgungskontext stehen keine Daten zur Verfügung, welche eine Abschätzung der Therapieabbrüche ermöglichen. In den pivotalen Studien Sunbeam und Radiance Part B waren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Ozanimod selten (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.10). Über beide Studien betrachtet, brachen ca. 2,8 – 4,4 % der Patienten ihre Behandlung mit 1 mg Ozanimod wegen eines unerwünschten Ereignisses ab; in den Vergleichsarmen war die Abbruchrate mit ca. 3,5 – 6,0 % knapp höher.

Aufgrund der geringen numerischen Bedeutung und der fehlenden Übertragbarkeit von der Studien- auf die Versorgungssituation ist dieser Aspekt zur Prognose der Versorgungsanteile von Ozanimod vernachlässigbar.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den pivotalen Studien Sunbeam und Radiance Part B als auch der Extensionsstudie Daybreak nicht untersucht. Es liegen daher keine Daten vor, aus denen sich Auswirkungen auf den Versorgungsanteil von Ozanimod ableiten lassen. Die RRMS ist eine schwerwiegende, chronisch fortschreitende Erkrankung, welche eine dauerhafte, meist lebenslange Therapie erfordert. Die Anzahl an zur Verfügung stehenden DMT ist im Laufe der letzten Jahre gestiegen; heute steht Patienten eine Auswahl an Therapiealternativen mit unterschiedlichen Profilen zur Verfügung. Primäre Ziele der Behandlung der RRMS sind die Reduktion der Schubrate, das Aufhalten bzw. Verlangsamen der Behinderungsprogression

sowie die Erhaltung der Lebensqualität [26]. International Untersuchungen zeigen, dass Patienten bei der Wahl Ihrer Therapie, neben Wirksamkeit und Sicherheit auch der möglichen Beeinträchtigung im Alltag eine bedeutende Rolle zukommen lassen [27-30]. Auch wenn die genauen Bedürfnisse individuell sehr unterschiedlich sein können, sind möglichst anwenderfreundliche Applikationsformen und Einnahmeschemen ein Treiber der Therapieentscheidung, wobei zumeist eine orale Therapie bevorzugt wird [31-35]. In einer Aus den Aussagen zur Patientenpräferenz und zur derzeitigen Versorgungssituation geht hervor, dass bei betroffenen Patienten neben der Wirksamkeit weiterhin ein klarer Bedarf nach alternativen Therapieoptionen mit verbessertem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, einfachen Einnahmeschemen und anwenderfreundlichen Applikationsformen besteht. Aufgrund der dargelegten Wirksamkeit der Therapie mit Ozanimod bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil, einfachem Einnahmeschema und der oralen Applikationsform, ist nicht zu erwarten, dass sich die Anzahl der potentiell mit Ozanimod behandelten Patienten aufgrund der Patientenpräferenzen reduziert.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei der MS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie notwendig macht. Die Behandlung der MS findet überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich statt. Ozanimod ist eine orale Therapie mit einfachem Einnahmeschema; weder für die Initiierung noch im weiteren Verlauf ist für die Behandlung eine stationäre Aufnahme der Patienten notwendig. Es ist daher davon auszugehen, dass Ozanimod ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

Fazit

Ozanimod ist indiziert für erwachsene Patienten mit aktiver RRMS. Die Anzahl der in dieser Indikation betroffenen Patienten in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt für die GKV-Population bei 195.794 – 197.531. Für ein neues Arzneimittel, wie Ozanimod, ist grundsätzlich kein hundertprozentiger Versorgungsanteil zu erwarten, vielmehr wird zum Zeitpunkt des Markteintritts und in den nachfolgenden Monaten vermutlich zunächst nur ein geringer Anteil erreicht.

Die Marktdurchdringung eines neuen Arzneimittels ist eng mit der Bereitschaft der Ärzte verzahnt, erste Patienten einzustellen und eigene positive Erfahrungen sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite in der realen Praxis zu gewinnen. Dies gilt insbesondere für Neuzulassungen in einem Umfeld mit bereits langjährig etablierten Arzneimitteln, wie es für Ozanimod der Fall ist. Im Anwendungsgebiet MS sind derzeit die DMT IFN β-1a (Avonex®, Rebif®, Plegridy®), IFN β-1b (Betaferon®, Extavia®), Glatirameracetat (Copaxone®, Clift®, Glatirameracetat AbZ), Teriflunomid (Aubagio®), Dimethylfumarat (Tecfidera®) sowie Alemtuzumab (Lemtrada®), Cladribin (Mavenclad®), Fingolimod (Gilenya®), Natalizumab (Tysabri®) und Ocrelizumab (Ocrevus®) zugelassen. Damit stehen Patienten derzeit 15

unterschiedliche Arzneimittel als Therapieoptionen zur Verfügung. Weitere Wirkstoffe befinden sich in der Entwicklung.

Aufgrund der Vielzahl an Therapieoptionen ist zu erwarten, dass nur ein Anteil der Patienten für die Behandlung mit Ozanimod zur Verfügung steht und eine vollständige Marktdurchdringung nicht eintreffen wird. Eine quantitative Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Ozanimod kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

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

Aus den oben genannten Gründen, lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von Ozanimod nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahres-therapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer (Abschnitt 3.3.1)

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer für Ozanimod und die zweckmäßigen Vergleichstherapien, wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Fach-informationen wurden über www.fachinfo.de bezogen.

Angaben zum Verbrauch (Abschnitt 3.3.2)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Angaben aus der Fachinformation zu Ozanimod und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (bezogen über www.fachinfo.de) bestimmt.

Angaben zu Kosten der Arzneimittel (Abschnitt 3.3.3)

Die Preise für die zweckmäßigen Vergleichstherapien entstammen der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 15.06.2020. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde aus dem Internet (www.gesetze-im-internet.de) heruntergeladen. Die Preise für Ozanimod entsprechen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmens und den am 24.06.2020 bei der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) eingereichten und ab dem 15.07.2020 gültigen Packungspreisen.

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

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden aus der Fachinformation zu Ozanimod und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (bezogen über www.fachinfo.de). Die Kosten wurden anhand der aktuellen Version des EBM der KBV mit dem Stand 2. Quartal 2020 [22] (bezogen über www.kbv.de) und der Lauer-Taxe mit dem Stand 15.06.2020 ermittelt.

Angaben zu Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5)

Die Jahrestherapiekosten für Jahr 1 und für die Folgejahre ab Jahr 2 wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 – 3.3.4 ermittelt.

Excel-Tabelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (Abschnitte 3.3.1 – 3.3.5)

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Die Berechnung erfolgte ungerundet, wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier auf zwei Nachkommastellen gerundet werden. Die Excel-Tabelle ist dem Dossier zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen beigelegt [15].

Angaben zu den Versorgungsanteilen (Abschnitt 3.3.6)

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden der Fachinformation von Ozanimod, den Studienberichten der pivotalen Studien Sunbeam und Radiance sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Biogen GmbH (1997): AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Merck Serono GmbH (1998): Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Biogen GmbH (2014): Plegridy® 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze/ Fertigpen; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 24.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. Bayer Vital GmbH (1995): Betaferon® 250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. Novartis Pharma GmbH (2008): Extavia®250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. TEVA GmbH (2004): Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. TEVA GmbH (2015): Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: November 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Mylan Germany GmbH (2016): CLIFT® 20 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. AbZ-Pharma GmbH (2018): Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 22.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Roche Pharma AG (2018): Ocrevus®300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Novartis Pharma GmbH (2011): GILENYA® 0,25 mg/0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Biogen GmbH (2006): TYSABRI® 300 mg; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 23.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Celgene GmbH (2020): Erläuternde bzw. ergänzende Excel-Tabelle zu den Angaben in Modul 3.3.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) (2014): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 13.08.2014). [Zugriff: 14.08.2018]. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf.
18. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. (2011): Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, AWMF-Register-Nr.: 021/011. Zeitschrift fur Gastroenterologie; (49):871–930.
19. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, Donoso Mantke O, Eberle J, Enders M, et al. (2015): Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Cladribin. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4985/2018-05-17_AM-RL-XII_Cladibrin_D-327_TrG.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV (Therapiehinweise) – Alemtuzumab. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4253/2020-04-16_AM-RL-IV_TH-Alemtuzumab.pdf.
22. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2020.pdf.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Aktuelles zu den Honorarverhandlungen 2020. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.kbv.de/html/2054.php.
24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2015): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01.Oktober 2015. [Zugriff: 17.07.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf.
26. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. [Zugriff: 25.04.2019]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf.

27. Brown H, Gabriele S, White J (2018): Physician and patient treatment decision-making in relapsing-remitting multiple sclerosis in Europe and the USA. Neurodegenerative disease management; 8(6):371-6.
28. Garcia-Dominguez JM, Munoz D, Comellas M, Gonzalbo I, Lizan L, Polanco Sanchez C (2016): Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. Patient preference and adherence; 10:1945-56.
29. Lee Mortensen G, Rasmussen PV (2017): The impact of quality of life on treatment preferences in multiple sclerosis patients. Patient preference and adherence; 11:1789-96.
30. Tintore M, Alexander M, Costello K, Duddy M, Jones DE, Law N, et al. (2017): The state of multiple sclerosis: current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction. Patient preference and adherence; 11:33-45.
31. Haase R, Kullmann JS, Ziemssen T (2016): Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. Ther Adv Neurol Disord; 9(4):250-63.
32. Hincapie AL, Penm J, Burns CF (2017): Factors Associated with Patient Preferences for Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. Journal of managed care & specialty pharmacy; 23(8):822-30.
33. Mansfield C, Thomas N, Gebben D, Lucas M, Hauber AB (2017): Preferences for Multiple Sclerosis Treatments: Using a Discrete-Choice Experiment to Examine Differences Across Subgroups of US Patients. International journal of MS care; 19(4):172-83.
34. Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lammer A, Jainsch B, et al. (2014): Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. Ther Adv Neurol Disord; 7(6):263-75.
35. Wilson LS, Loucks A, Gipson G, Zhong L, Bui C, Miller E, et al. (2015): Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. International journal of MS care; 17(2):74-82.

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.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Zeposia® [1].

Anwendungsgebiet

Ozanimod wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit RRMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.

Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Die nachstehende Tabelle 3-24 zeigt das Dosissteigerungsschema von Ozanimod zur Therapieeinleitung, das von Tag 1 bis Tag 7 anzuwenden ist. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Erhaltungsdosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.

Tabelle 3-24: Dosissteigerungsschema

Tag 1 – 4	0,23 mg einmal täglich
Tag 5 – 7	0,46 mg einmal täglich
Ab Tag 8	0,92 mg einmal täglich

Das gleiche Dosissteigerungsschema, wie es in Tabelle 3-24 gezeigt ist, wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- 1 Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung.

- mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung.
- mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Anforderungen an die Behandlung besonderer Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahren und ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten > 55 Jahren mit RRMS vor. Patienten in laufenden klinischen Studien werden weiterhin mit 0,92 mg Ozanimod täglich behandelt, wenn sie 55 Jahre und älter werden. Bei Patienten über 55 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten über 55 Jahren ist Vorsicht geboten, da bei dieser Population ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht, insbesondere bei Langzeitbehandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen daher nicht mit Ozanimod behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gegenanzeigen

In den folgenden Fällen sollte Ozanimod nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunschwäche.

- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten.
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C).
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

Einleitung der Ozanimod-Therapie

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstgabe empfohlen (siehe unten).

Der Therapiebeginn mit Ozanimod kann zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz führen; daher ist das initiale Dosissteigerungsschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis (0,92 mg) an Tag 8 zu befolgen.

Nach Gabe der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg setzte in Stunde 4 die Herzfrequenz-Abnahme ein. Die größte mittlere Abnahme war in Stunde 5 erreicht und in Stunde 6 kehrte die Herzfrequenz wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurück. Bei fortgesetzter Dosissteigerung traten keine klinisch relevanten Herzfrequenz-Abnahmen auf. Es wurden keine Herzfrequenzen unter 40 bpm beobachtet. Falls erforderlich, kann die durch Ozanimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz mithilfe parenteraler Atropin- oder Isoprenalin-Dosen rückgängig gemacht werden.

Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker (wie z. B. Diltiazem und Verapamil) erhalten, hat wegen der Möglichkeit für additive Effekte bezüglich der Herzfrequenz-Abnahme mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die Ozanimod in stabiler Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Betablockern und Calciumkanalblocker begonnen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod bei

Patienten, die einen Betablocker in Kombination mit einem Calciumkanalblocker erhalten, wurde nicht untersucht.

Überwachung nach Erstgabe bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen des Herzens

Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende Herzfrequenz-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-Herzfrequenz von < 55 bpm, AV-Block 2. Grades (Mobitz Typ I) oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen.

Die Patienten sollten mittels stündlicher Puls- und Blutdruckmessungen während dieses 6-Stunden-Zeitraums überwacht werden. Die Durchführung eines EKG vor und nach Ablauf dieses 6-Stunden-Zeitraums wird empfohlen.

Eine zusätzliche Überwachung nach diesen 6 Stunden wird bei Patienten mit den folgenden Merkmalen empfohlen:

- Herzfrequenz unter 45 bpm;
- Herzfrequenz auf dem niedrigsten Wert nach Gabe der Dosis, was darauf hindeutet, dass die maximale Herzfrequenz-Abnahme möglicherweise noch nicht eingetreten ist;
- Anzeichen für einen neu aufgetretenen AV-Block 2. Grades oder ein höhergradiger AV-Block im EKG 6 Stunden nach der Dosis;
- QTc-Intervall ≥ 500 ms.

In diesen Fällen ist eine angemessene Behandlung einzuleiten und die Beobachtung fortzusetzen, bis die Symptome / Auffälligkeiten abgeklungen sind. Wenn eine ärztliche Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt und nach der zweiten Gabe von Ozanimod ein 6-stündiger Überwachungszeitraum wiederholt werden.

Bei folgenden Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod kardiologischer Rat eingeholt werden, um zu entscheiden, ob Ozanimod sicher eingeleitet werden kann, und um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen:

- Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
- Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc ≥ 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblockern, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), die bei Patienten mit Bradykardie mit dem Auftreten von Torsades de Pointes assoziiert waren, wurden nicht mit Ozanimod untersucht.

Leberfunktion

Bei Patienten, die Ozanimod erhalten, kann es zu Anstiegen der Aminotransferasen kommen.

Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein. Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts ist eine häufigere Überwachung durchzuführen. Falls Lebertransaminasen-Werte von mehr als dem fünffachen des oberen Normalwerts bestätigt werden, ist die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufzunehmen.

Bei Patienten mit Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, ist eine Kontrolle der Leberenzyme durchzuführen. Wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt, ist Ozanimod abzusetzen. 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 dem Risiko für ein Wiederauftreten von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber haben während der Einnahme von Ozanimod unter Umständen ein erhöhtes Risiko für Leberenzymanstiege.

Ozanimod wurde nicht bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen der Leber (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Immunsuppressive Wirkungen

Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, auch für opportunistische Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Ärzte sollten die Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren wie eine frühere immunsuppressive Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte der behandelnde Arzt im jeweiligen Einzelfall darüber entscheiden, ob die Behandlung abzusetzen ist.

Infektionen

Ozanimod verursacht eine durchschnittliche Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut bis auf 45 % des Ausgangswerts, die auf eine reversible Retention von Lymphozyten in lymphoiden Geweben zurückzuführen ist. Ozanimod kann deshalb die Infektionsanfälligkeit erhöhen.

Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen MS-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen. Bei einer bestätigten absoluten Lymphozytenzahl $< 0{,}2 \times 10^9$/l sollte die Ozanimod-Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Wert auf $> 0{,}5 \times 10^9$/l erholt hat und eine Wiederaufnahme der Ozanimod-Therapie in Erwägung gezogen werden kann.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte der Behandlungsbeginn mit Ozanimod aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Die Patienten sind dazu anzuhalten, ihrem Arzt umgehend alle Infektionssymptome zu melden. Bei Patienten mit Infektionssymptomen während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Strategien anzuwenden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist eine Unterbrechung der Ozanimod-Therapie zu erwägen.

Da die Elimination von Ozanimod nach dem Absetzen bis zu 3 Monate dauern kann, sollte die Überwachung auf Infektionen während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Vor- und Begleitbehandlung mit antineoplastischen, immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien

In klinischen Studien zu MS durften Patienten, die Ozanimod erhielten, keine antineoplastischen und keine nicht kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien zur Behandlung von MS erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod mit einer dieser Therapien würde das Risiko einer Immunsuppression vermutlich erhöhen. Bei der Umstellung von immunsuppressiven Arzneimitteln auf Ozanimod sind die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus zu berücksichtigen, um additive Immunwirkungen zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Reaktivierung der Erkrankung zu minimieren.

Die Behandlung mit Ozanimod kann in der Regel sofort nach dem Absetzen von IFN begonnen werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das JCV hervorgerufen wird und meist bei immungeschwächten Patienten auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle wurden bei Patienten beobachtet, die mit MS-Therapien behandelt wurden, und waren mit einigen Risikofaktoren assoziiert. Bei Auftreten von Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist die Ozanimod-Behandlung auszusetzen und eine angemessene diagnostische Beurteilung durchzuführen. Die typischen mit PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Die Ärzte sollten auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Entsprechende MRT-Befunde können bereits vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome vorliegen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit

Ozanimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bestätigt sich der Verdacht, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen.

Impfungen

Über die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ozanimod einnehmen, liegen keine klinischen Daten vor. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Ozanimod-Therapie und für 3 Monate danach zu vermeiden.

Wenn Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, müssen die Impfungen mindestens 1 Monat vor Einleitung der Ozanimod-Therapie erfolgen. Bei Patienten ohne dokumentierte Immunität gegen das VZV wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen.

Kutane Neoplasien

Die Hälfte der in den kontrollierten Phase-III-Studien mit Ozanimod berichteten Neoplasien bestand aus nicht melanozytären Hautmalignomen, wobei das Basalzellkarzinom die häufigste Hautneoplasie darstellte und mit ähnlichen Inzidenzraten in der kombinierten Ozanimod-Gruppe (0,2 %, 3 Patienten) und in der IFN β-1a-Gruppe (0,1 %, 1 Patient) berichtet wurde.

Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, sollten davor gewarnt werden, sich ohne Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen, da ein potentielles Risiko für bösartige Hautwucherungen besteht. Diese Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Makulaödem

Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen wurde unter Ozanimod ein Makulaödem mit oder ohne Sehsymptome beobachtet.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus oder einer zugrundeliegenden / gleichzeitig bestehenden Retinaerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme. Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Patienten, die sich mit den Sehsymptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen untersucht werden, und wenn sich der Verdacht bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen. Bei der Entscheidung ob die Behandlung mit Ozanimod nach dem Abklingen der Symptome wiederaufgenommen werden soll, muss der potenzielle Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Das PRES ist ein Syndrom, das durch plötzliches Auftreten von starkem Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust gekennzeichnet ist. Die Symptome eines PRES sind normalerweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder

einer Hirnblutung entwickeln. In kontrollierten klinischen Prüfungen mit Ozanimod wurde über einen Fall von PRES bei einem Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Bei Verdacht auf ein PRES ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen.

Auswirkungen auf den Blutdruck

In klinischen Studien zu MS wurde Hypertonie häufiger bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden, als bei Patienten, die mit IFN β-1a i. m. behandelt wurden, und bei Patienten, die gleichzeitig Ozanimod und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) erhielten. Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Ozanimod nur mit Vorsicht angewendet werden.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins, Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) oder CYP2C8-Induktoren (Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Ozanimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung, sowie für 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Rückkehr der Krankheitsaktivität (Rebound) nach Absetzen von Ozanimod

Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung nach dem Absetzen von Ozanimod ist zu berücksichtigen. Die Patienten sollten auf relevante Anzeichen einer möglichen schwerwiegenden Verschlechterung oder auf eine überschießende Rückkehr von Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Ozanimod beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) auf Ozanimod

Ein BCRP-Inhibitor (Ciclosporin) verdoppelte die Bioverfügbarkeit (*area under the curve*, AUC) der aktiven Nebenmetaboliten, was in der Folge zu einem ähnlichen Anstieg der aktiven

Hauptmetaboliten sowie zu einem Anstieg des Risikos für unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin und Eltrombopag) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

Wirkung von CYP2C8-Inhibitoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod 0,46 mg erhöhte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um ungefähr 47 % bis 69 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ozanimod mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) ist Vorsicht geboten.

Wirkung von CYP2C8-Induktoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor und einem moderaten Induktor von CYP2C8) in einer Dosis von 600 mg einmal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod von 0,92 mg verringerte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um etwa 60 % mittels Induktion von CYP2C8, die zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-Induktoren (z. B. Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren auf Ozanimod

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit MAOI wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit MAO-B-Inhibitoren kann jedoch die Bioverfügbarkeit der aktiven Hauptmetaboliten verringern und zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAOI (z. B. Selegilin, Phenelzin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen.

Wirkungen von Ozanimod auf Arzneimittel, welche die Herzfrequenz oder die atrioventrikuläre Erregungsleitung verlangsamen (z. B. Betablocker oder Calciumkanalblocker)

Bei gesunden Probanden führte eine Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod mit lang wirksamem Propranolol in einer Dosis von 80 mg einmal täglich oder Diltiazem 240 mg einmal täglich im Steady-State zu keinen zusätzlichen klinisch bedeutsamen Veränderungen der Herzfrequenz und des PR-Intervalls im Vergleich zu Propranolol oder Diltiazem allein. Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker erhalten, hat mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die mit anderen bradykarden Arzneimitteln und mit Antiarrhythmika (die bei Patienten mit Bradykardie mit Fällen von Torsades de Pointes in Verbindung gebracht wurden) behandelt wurden, wurde Ozanimod nicht untersucht.

Impfung

Eine Impfung während der Behandlung mit Ozanimod sowie bis zu 3 Monate danach kann weniger wirksam sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko bergen und sollte daher während der Behandlung mit Ozanimod und für bis zu 3 Monate danach vermieden werden.

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien sollten wegen des Risikos für additive Wirkungen auf das Immunsystem nicht gemeinsam angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Frauen

Ozanimod ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten im Rahmen einer Beratung über das Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ozanimod sowie für 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Spezielle Maßnahmen sind auch in der Checkliste für die Ärzte aufgeführt. Diese Maßnahmen sind bei weiblichen Patienten vor der Verordnung von Ozanimod und auch während der Behandlung durchzuführen.

Beim Abbruch der Ozanimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ozanimod bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Verlust des Fötus und Anomalien, insbesondere Fehlbildungen der Blutgefäße, generalisierte Ödeme (Anasarka) und Fehlstellungen der Hoden und Wirbel.

Es ist bekannt, dass der von Ozanimod beeinflusste Rezeptor (S1P-Rezeptor) an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist.

Ozanimod ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert. Ozanimod sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Ozanimod abgebrochen werden. Es ist eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Behandlung durchzuführen und es sollten Ultraschalluntersuchungen gemacht werden.

Stillzeit

Ozanimod / Metabolite werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod / Metabolite bei gestillten Säuglingen dürfen Frauen, die mit Ozanimod behandelt werden, nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für den Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung / Spezielle Notfallmaßnahmen

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKG durchgeführt werden. Der durch Ozanimod induzierte Herzfrequenzabfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Einleitung der Behandlung mit Ozanimod sollte nur unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung in der Behandlung von MS besitzt.

Darüber hinaus enthält die Fachinformation keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Im EPAR wird im Annex IIb „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und Gebrauch“ darauf hingewiesen, dass Ozanimod (Zeposia®) der eingeschränkten Verschreibungspflicht unterliegt [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Der EPAR von Ozanimod (Zeposia®) enthält in Anhang IID die folgenden Angaben [2]:

Allen Ärzten, die beabsichtigen Ozanimod zu verordnen, muss ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt werden, das Folgendes enthält:

- Informationen darüber, wo sie die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden;
- Checkliste für Ärzte;
- Leitfaden für Patienten / Pflegekräfte;
- Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.

Checkliste für Ärzte

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dosissteigerung bei Behandlungsbeginn
    - Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 0,23 mg einmal täglich an den Tagen 1 – 4, danach Erhöhung der Dosis auf 0,46 mg einmal täglich an den Tagen

5 – 7. Im Anschluss an die 7-tägige Dosissteigerung beträgt die Erhaltungsdosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.

- Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung
    - Das gleiche Dosissteigerungsschema wie oben wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:
        - 1 Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung.
        - mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung.
        - mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.
- Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.
- Überwachungsanforderungen zu Beginn der Behandlung:

  Vor Erstgabe

    - Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Ozanimod;
    - Kontrolle aktueller (innerhalb der letzten 6 Monate) Ergebnisse von Leberfunktionstests für Transaminase(n)- und Bilirubinwerte;
    - Kontrolle aktueller (innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Abbruch einer früheren MS-Therapie) Ergebnisse eines großen Blutbilds, einschließlich Lymphozytenwerten;
    - Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder einer anamnestisch bekannten Netzhauterkrankung vor Beginn einer Ozanimod-Behandlung;
    - Vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod muss bei gebärfähigen Frauen ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen.

  Bis 6 Stunden nach der Erstgabe bei Patienten, die nach Einnahme der ersten Dosis beobachtet werden müssen

    - Bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen (Ruheherzfrequenz von < 55 bpm, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz)
        - Überwachung des Patienten für 6 Stunden nach Erstgabe von Ozanimod auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie, einschließlich der stündlichen Messung von Herzfrequenz und Blutdruck;
        - Durchführung eines EKG vor Beginn und nach Ablauf der 6-stündigen Überwachung.
    - Eine Verlängerung der Überwachung kann in folgenden Situationen erforderlich sein:

- Herzfrequenz unter 45 bpm;
- Herzfrequenz auf dem niedrigsten Wert nach Dosisgabe, was darauf hindeutet, dass die maximale Herzfrequenzabnahme möglicherweise erst noch bevorsteht;
- Anhaltspunkte für einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades beim EKG 6 Stunden nach der Dosis;
- QTc-Intervall ≥ 500 ms

- Bei der Einleitung einer Ozanimod-Behandlung bei Patienten mit:
  - Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
  - Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblockern, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
  - Derzeitige Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol);

  sollte vor der Einleitung der Behandlung ein Kardiologe konsultiert werden, um festzustellen, ob Ozanimod sicher eingeleitet werden kann, sowie um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen.
- Der Beginn einer Ozanimod-Behandlung bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche bekanntlich zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen, hat mit Vorsicht zu erfolgen.
- Ozanimod ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  - Immunschwäche mit daraus resultierender Anfälligkeit für systemische opportunistische Infektionen;
  - Schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose;
  - Aktiven malignen Erkrankungen;
  - Schweren Leberfunktionseinschränkungen (Child-Pugh-Klasse C);
  - Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke, dekompensierter Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV in den vorangegangenen 6 Monaten;
  - Anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher;

  - Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

- Ozanimod reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn (innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie) und regelmäßig während der Behandlung mit Ozanimod sollte bei allen Patienten die periphere Lymphozytenzahl mittels eines großen Blutbildes kontrolliert werden. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von $< 0{,}2 \times 10^9$/l sollte die Behandlung unterbrochen werden. Die Wiederaufnahme von Ozanimod kann in Betracht gezogen werden, sobald der Wert $> 0{,}5 \times 10^9$/l erreicht.
- Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren, wie einer vorherigen immunsuppressiven Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte im jeweiligen Einzelfall die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.
  - Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerwiegender Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Eine gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder nicht kortikosteroidhaltiger immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.
  - Überwachung auf Basalzellkarzinome und andere kutane Neoplasien wird empfohlen. Patienten sind vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Die Patienten sind anzuweisen, Anzeichen und Symptome von Infektionen während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Ozanimod umgehend ihrem Arzt zu melden.
  - Bei Patienten, die während oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Ozanimod Symptome einer Infektion aufweisen, ist umgehend eine diagnostische Beurteilung durchzuführen.
  - Die verordnenden Ärzte sollten auf klinische Symptome, einschließlich unerwarteter neurologischer oder psychiatrischer Symptome, oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Besteht ein Verdacht auf PML, sollte eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung (einschließlich der Möglichkeit einer MRT-Untersuchung) durchgeführt werden und die Behandlung mit Ozanimod sollte solange unterbrochen werden, bis eine

PML ausgeschlossen ist. Wenn die PML bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Ozanimod abgebrochen werden.

- Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Ozanimod-Therapie und für 3 Monate danach zu vermeiden. Bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung sollte der Antikörperstatus bezüglich des VZV überprüft werden. Bei negativem Befund wird eine VZV-Impfung mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod empfohlen.

- Ozanimod ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
  - Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden.
  - Gebärfähige Frauen sollten vor Behandlungsbeginn über die Risiken von Ozanimod für den Fötus informiert werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
  - Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Ozanimod und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
  - Ozanimod sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
  - Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Ozanimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Ozanimod-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
  - Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Ozanimod wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.

- Die Leberfunktion (Transaminase(n)- und Bilirubinwerte) sollte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 während der Therapie mit Ozanimod und danach regelmäßig überwacht werden.

- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ozanimod in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

- Patienten, die sich mit den Augensymptomen eines Makulaödems vorstellen, sollten untersucht werden und wenn sich das Makulaödem bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen. Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung sollten sich vor Beginn der Ozanimod-Behandlung einer

augenärztlichen Untersuchung unterziehen und während der Therapie Kontrolluntersuchungen haben.

- Verordnende Ärzte sollten den Patienten / Betreuern einen Leitfaden für Patienten / Betreuer und eine schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte zur Verfügung stellen.

Leitfaden für Patienten/Pflegekräfte

Der Leitfaden für Patienten/Pflegekräfte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was ist Ozanimod und wie wirkt es.
- Was MS ist.
- Patienten sollten die Packungsbeilage vor Behandlungsbeginn sorgfältig durchlesen und diese aufheben, um sie gegebenenfalls nochmals während der Behandlung lesen zu können.
- Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen.
- Patienten sollten ein Baseline-EKG vor der Erstgabe von Ozanimod erhalten.
- Die Herzfrequenz sollte nach der Erstgabe von Ozanimod für 6 Stunden oder länger überwacht werden, einschließlich stündlicher Messungen von Puls und Blutdruck. Zudem sollte ein EKG vor und nach der 6-stündigen Überwachungsperiode durchgeführt werden.
- Ozanimod darf nicht angewendet werden bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt hatten, an Angina pectoris litten, einen Schlaganfall oder einen „Mini-Schlaganfall“ (transitorische ischämische Attacke) oder bestimmte Arten einer schweren Herzinsuffizienz hatten oder wenn sie bestimmte Herzrhythmusstörungen mit unregelmäßigem oder abnormalem Herzschlag (Arrhythmien) haben – Ihr Arzt wird Ihr Herz vor Beginn der Behandlung untersuchen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln geboten, welche die Herzfrequenz herabsetzen. Die Patienten müssen deshalb jeden behandelnden Arzt darüber informieren, dass sie mit Ozanimod behandelt werden.
- Bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen sollte die Herzfrequenz nach der Erstgabe von Ozanimod für 6 Stunden oder länger überwacht werden, einschließlich stündlicher Messungen von Puls und Blutdruck. Zudem sollte ein EKG vor und nach der 6-stündigen Überwachungsperiode durchgeführt werden.
- Patienten sollten umgehend Symptome melden, die nach der Erstgabe von Ozanimod auftreten und auf eine niedrige Herzfrequenz hinweisen (z. B. Benommenheit, Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen).
- Patienten sollten ihren verordnenden Arzt im Falle einer Unterbrechung der Behandlung informieren, da das anfängliche Dosissteigerungsschema je nach Dauer der

Unterbrechung und Zeit seit Beginn der Behandlung mit Ozanimod möglicherweise wiederholt werden muss.

- Patienten sollen ihren Ärzten alle unerwarteten neurologischen oder psychiatrischen Symptome / Anzeichen (wie z. B. plötzlich einsetzende starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehstörungen) oder ein rasches Nachlassen neurologischer Funktionen melden.
- Es wird empfohlen, die Patienten 1 Monat vor Beginn der Ozanimod-Behandlung gegen *Varicella zoster* (Windpocken) zu impfen, wenn der Patient keinen Impfschutz hat und einen Schutz gegen das Virus wünscht.
- Anzeichen und Symptome von Infektionen, die während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Ozanimod auftreten, sollten unverzüglich dem verordnenden Arzt gemeldet werden.
- Jegliche Anzeichen einer Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Ozanimod sind unverzüglich dem verordnenden Arzt zu melden.
- Ozanimod darf während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden. Gebärfähige Frauen:
    - Sind über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus zu informieren;
    - Müssen einen negativen Schwangerschaftstests vorweisen, bevor Sie mit der Ozanimod-Behandlung beginnen. Die Schwangerschaftstests müssen in geeigneten Abständen wiederholt werden;
    - Müssen darüber informiert werden, dass während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden muss;
    - Müssen darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität besteht, wenn die Behandlung mit Ozanimod wegen Schwangerschaft oder wegen der Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird;
    - Müssen jede (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Ozanimod unverzüglich dem verordnenden Arzt melden. Bei Bedarf sollten Ultraschalluntersuchungen angeboten werden.
- Vor Beginn der Behandlung sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte während der Ozanimod-Therapie in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 erfolgen und danach in regelmäßigen Abständen.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ozanimod in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

- Ozanimod kann unter Umständen das Hautkrebsrisiko erhöhen. Die Patienten sollten ihre Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht (ultraviolettes Licht) begrenzen, indem sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) auftragen.

Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte

Die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte (für gebärfähige Frauen) muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Ozanimod ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert;
- Ärzte werden vor Behandlungsbeginn eine Beratung in Bezug auf das teratogene Risiko von Ozanimod und die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos anbieten und die Beratung danach in regelmäßigen Abständen auffrischen.
- Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Ozanimod und für 3 Monate nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
- Vor Behandlungsbeginn muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und dessen negatives Ergebnis durch den verordnenden Arzt bestätigt werden. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden;
- Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Ozanimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Ozanimod-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
- Ozanimod sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Ozanimod wegen Schwangerschaft oder wegen der Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) und im EPAR beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind nachfolgend tabellarisch beschrieben:

Tabelle 3-25: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EPAR

Sicherheits-bedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Symptomatische Bradykardie	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 und 5.1 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2, 3 und 4 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Ozanimod ist kontraindiziert bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III/IV hatten, sowie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher (FI Abschnitt 4.3 FI) Ein Dosissteigerungsschema für die initiale Anwendung von Ozanimod sowie Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung ist in FI Abschnitt 4.2 sowie GI Abschnitt 3 enthalten. Es ist in FI Abschnitt 4.4 sowie GI Abschnitt 2 vorgesehen, vor Beginn der Therapie mit Ozanimod ein EKG zur Abklärung kardialer Vorbelastungen durchzuführen.	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Symptomatische Bradykardie (fortgesetzt)	Eine Warnung, dass Ozanimod zur vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz führen kann, wurde in den FI Abschnitten 4.4 und 5.1 aufgenommen. In den FI Abschnitten 4.4 und 5.1 sowie in GI Abschnitt 3 ist die Anwendung eines Dosissteigerungsschemas zur Verringerung des Ausmaßes, in welchem die Herzfrequenz abnimmt, beschrieben. Patienten wird empfohlen Ozanimod nicht einzunehmen, wenn sie einen Typ der Arrythmien haben, die in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben sind. In Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation ist eine Warnung enthalten zur Anwendung bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verringern. **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Es wird eine Starterpackung mit den Arzneimitteldosen für die ersten 7 Tage zur Verfügung gestellt, um die Adhärenz zum Dosissteigerungsschema sicherzustellen: Tag 1 – 4: Ozanimod 0,23 mg Tag 5 – 7: Ozanimod 0,46 mg Ab Tag 8: Ozanimod 0,92 mg Die Starterpackung ist sowohl für die Dosissteigerung während der initialen Behandlung als auch für die Wiederaufnahme der Therapie nach Unterbrechung der Therapie konzipiert. **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Schwere Leber-funktionsein-schränkung	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 und 5.2 Gebrauchsinformation: 2 und 4 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Ozanimod ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-einschränkung kontraindiziert (Child-Pugh-Klasse C, FI Abschnitt 4.3). FI Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen zur Über-wachung der Leberfunktion, einschließlich Messung von Transaminasen- und Bilirubinwerten vor Beginn der Behandlung. FI Abschnitt 4.4 enthält eine Anweisung, dass die Therapie bei signifikanten Leberschäden abzubrechen ist. Patienten wird empfohlen Ozanimod nicht zu nehmen, wenn sie schwere Leberprobleme haben (GI Abschnitt 2).	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Leber-funktionsein-schränkung (fortgesetzt)	**Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Schwerwiegende opportunistische Infektionen einschließlich PML	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8. Gebrauchsinformation: 2 und 4 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Ozanimod ist bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion oder aktiver chronischer Infektion wie z. B. Hepatitis oder Tuberkulose kontraindiziert (FI Abschnitt 4.3). FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung, dass die Behandlung mit Ozanimod bei bestätigter PML zu unterbrechen ist. FI Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen zur Erstellung eines großen Blutbilds vor und während der Behandlung mit Ozanimod, den Hinweis, Patienten mit erhöhtem Risiko einer Infektion zu überwachen, sowie Behandlungsanweisungen beim Auftreten von Symptomen, die auf eine PML hindeuten. Patienten wird empfohlen Ozanimod nicht einzunehmen, wenn sie schwere Infektionen haben und ihren Arzt zu konsultieren, wenn sie Symptome einer Infektion bemerken (GI Abschnitt 2). Patienten wird empfohlen ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren, bevor sie Ozanimod einnehmen oder wenn sie Symptome bemerken, die auf eine PML zurückgehen könnten (GI Abschnitt 2). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod
Makulaödem	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: 2 und 4 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen, wenn ein Makulaödem bestätigt wurde.	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Makulaödem (fortgesetzt)	FI Abschnitt 4.4 enthält Empfehlungen zur Behandlung von Patienten, bei denen Risikofaktoren für das Auftreten eines Makulaödems vorliegen. Patienten wird empfohlen ihren Arzt oder Apotheker zu konsultieren, bevor sie Ozanimod einnehmen oder wenn sie zuvor Sehprobleme oder andere Symptome im Zusammenhang mit der Ansammlung von Flüssigkeit in der Makula hatten (GI Abschnitt 2). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
Maligne Erkrankungen	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.3 und 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Ozanimod ist bei Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen kontraindiziert (FI Abschnitt 4.3). FI Abschnitt 4.4 enthält einen Hinweis zur Überwachung von Patienten mit Begleiterkrankungen oder anderen bekannten Risikofaktoren wie z. B. einer vorangegangenen immunsupprimierenden Therapie. FI Abschnitt 4.4 enthält zudem eine Empfehlung, dass Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, davor gewarnt werden sollten, sich ohne geeigneten Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen. Des Weiteren enthält der Abschnitt eine Warnung, dass Patienten nicht gleichzeitig mit Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie behandelt werden dürfen. Patienten wird empfohlen Ozanimod nicht einzunehmen, wenn sie Krebs haben (GI Abschnitt 2). Patienten wird empfohlen, ihre Exposition gegenüber Sonnen- und UV-Licht zu minimieren, z. B. durch schützende Kleidung oder regelmäßiges Auftragen von Sonnenschutz mit einem hohen Lichtschutzfaktor (GI Abschnitt 2). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine. **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
PRES	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** FI Abschnitt 4.4 enthält eine Empfehlung zum Absetzen von Ozanimod, wenn ein PRES vermutet wird. Patienten wird empfohlen, mit Ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie mögliche Symptome eines PRES entwickeln (GI Abschnitt 2). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine. **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Embryofetale Toxizität bei exponierten schwangeren Frauen	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitte 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3 Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Die FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2 sehen vor, dass gebärfähige Frauen für den Zeitraum der Behandlung, einschließlich dem Aussetzen einzelner Dosen, und für mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Ozanimod zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden müssen. Ozanimod ist während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässigen Methoden der Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Daher muss vor Beginn der Behandlung bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten über das schwerwiegende Risiko für den Fötus informiert werden (FI Abschnitte 4.4 und 4.6 sowie GI Abschnitt 2), Ultraschalluntersuchungen sind zur Verfügung zur stellen (FI Abschnitt 4.6 sowie GI Abschnitt 2). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	• Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod • Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod • Patientenerinnerungs-karte zur Schwanger-schaft

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Langfristige kardiovaskuläre Auswirkungen	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Keine **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Keine **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Auswirkungen nach Absetzen des Arzneimittels	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 3 **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** FI Abschnitt 4.4 sowie GI Abschnitt 2 enthalten die Warnung auf eine mögliche schwere überschießende Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen der Ozanimod-Therapie sowie Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung. FI Abschnitt 4.4 enthält einen Hinweis, Patienten bis zu 3 Monate nach Ende der Behandlung zu überwachen. Patienten wird empfohlen, mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sich ihre Erkrankung nach Absetzen von Ozanimod verschlechtert (GI Abschnitte 2 und 3). **Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	Keine
Anwendung bei Patienten > 55 Jahre	**Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation** Fachinformation: Abschnitt 4.2 und 5.2 Gebrauchsinformation: keine **Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen** Keine	Keine

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung[1]	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten > 55 Jahre (fortgesetzt)	**Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produkt-information** Keine **Rechtlicher Status** Ozanimod unterliegt der Verschreibungspflicht.	
EKG: Elektrokardiogramm; FI: Fachinformation; GI: Gebrauchsinformation; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; PUVA: Psoralen plus UV-A; UV: Ultraviolettes Licht		

Die in Tabelle 3-25 dargestellten Risikominimierungsmaßnahmen werden in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Maßnahmen beinhalten im Einzelnen:

Aufnahme von Risiken in die Fachinformation, Gebrauchsinformation und Informations-materialien

Die in Tabelle 3-25 aufgeführten Risiken wurden in der Fachinformation und, wenn zutreffend, in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Die Aufnahme der ausgewählten Risiken in der Informations- und Schulungsmaterialien als durchzuführende Risikominimierungsmaßnahme (Tabelle 3-25) folgt den EU-RMP-Vorgaben und wird in Abstimmung mit der nationalen Behörde vorgenommen.

Implementierung der Informations- und Schulungsmaterialien

Es werden Informations- und Schulungsmaterialien erstellt, die in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor der Markteinführung an Ärzte, die Ozanimod verschreiben können (d. h. Fachärzte für Neurologie) versendet werden. Alle darauffolgenden Aktualisierungen der deutschen Informations- und Schulungsmaterialien sind im Hinblick auf Format, Inhalt, Notwendigkeit eines aktiven Versands als auch Verteilerkreis mit der nationalen Behörde abzustimmen. Die erste Version der RMP-Aufklärungsmaterialien ist dem Dossier beigefügt [3]. Die behördlich genehmigten Schulungs- und Informationsmaterialien sowie die Fach- und Gebrauchsinformation stehen auf einer von Celgene erstellten Internetseite (service.celgene.de/rm-zeposia) zum Herunterladen oder zur Bestellung zur Verfügung.

Die Informations- und Schulungsmaterialien in Deutschland entsprechen den Anforderungen des Anhangs IID des EPAR und umfassen:

- Patientenerinnerungskarte zur Schwangerschaft
- Informationsbroschüre für Patienten und Pflegekräfte zur sicheren Anwendung von Ozanimod
- Checkliste für Ärzte zum Beginn, Verlauf und Abschluss einer Behandlung mit Ozanimod

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Ozanimod bekannt [1, 4].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zugrunde. Hierzu gehören insbesondere die Fachinformation und der EPAR einschließlich des darin enthalten Risk-Management-Plans.

Zur besseren Leserbarkeit wurden bei der Übernahme von Textpassagen aus den Quelldokumenten die Verweise auf andere Abschnitte innerhalb dieser Dokumente i. d. R. nicht übernommen.

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. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/0000. Anhänge I-III. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_de.pdf.
3. Celgene Europe B.V. (2020): EU-Risk Management Plan For Zeposia (Ozanimod). Version 1.0, 03 Apr 2020.
4. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Zeposia. International non-proprietary name: ozanimod. Procedure No. EMEA/H/C/004835/0000. [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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 3-26: 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)
Vor Behandlungsbeginn mit Ozanimod			
1	EKG	„Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen.“ (Abschnitt 4.4, S.1)	Ja
2	Großes Blutbild	„Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen MS-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden.“ (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja
3	Kontrolle der Leberwerte	„Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein.“ (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja

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)
4	Schwangerschaftstest	„Vor Beginn der Behandlung müssen gebärfähige Frauen über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung sowie für 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden“ (Abschnitt 4.4, Seite 3)	Ja, bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter
5	Test auf VZV und ggf. Impfung gegen VZV	„Bei Patienten ohne dokumentierte Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen“ (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja
6	Ophthalmologische Untersuchung	„Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen.“ (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja, bei Risikopatienten
Bei Erstgabe von Ozanimod			
7	Überwachung des Patienten bei Erstgabe von Ozanimod	„Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende HF-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-HF von < 55 Schläge pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen.” (Abschnitt 4.4, Seite 1f.)	Ja, bei Risikopatienten
Während der Therapie mit Ozanimod			
8	Großes Blutbild	„Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen.“ (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja
9	Kontrolle der Leberwerte	„Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen.“ (Abschnitt 4.4, S. 2)	Ja

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)
10	Blutdruckmessung	„Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden." (Abschnitt 4.4, S. 3)	Ja
AV-Block: Atrioventrikulärer Block; EKG: Elektrokardiogramm; VZV: Varizella-Zoster-Virus			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Für die Beurteilung der erforderlichen ärztlichen Leistungen, die mit der Gabe von Ozanimod in Verbindung stehen, wurde die Fachinformation mit dem Stand Mai 2020 genutzt [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.

Aktuell über den EBM nicht abrechenbare aber zwingend erforderliche ärztliche Leistungen bei der Gabe von Ozanimod sind:

- das für den Facharzt (Neurologe) separat berechenbare EKG zur Abklärung potentieller Vorerkrankungen des Herzens des Patienten vor Behandlungsbeginn (Nr.1)

  und

- die Überwachung von Risikopatienten bei Erstgabe von Ozanimod durch den behandelnden Facharzt (Neurologe) (Nr. 7).

Alle anderen ärztlichen Leistungen der Tabelle 3-26 sind bereits über bestehende GOP im EBM abrechenbar und werden daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt (vgl. auch Abschnitt 3.3.4).

Durchführung eines EKG zum Ausschluss etwaiger Vorerkrankungen des Herzens

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Erkrankungen des Herzens festzustellen.

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen ist eine Überwachung der Erstgabe erforderlich. Für alle anderen Patienten kann die Einleitung der Therapie mit Ozanimod ohne weitere Vorsichtsmaßnahmen erfolgen.

Die Leistung eines EKG beim Neurologen ist derzeit nicht separat über den EBM-Katalog abrechenbar.

Überwachung der Erstgabe bei Risikopatienten

Bei der ersten Gabe von Ozanimod besteht das Risiko, dass es zu einer vorübergehenden Senkung der Herzfrequenz kommt. Risikopatienten (Patienten mit Ruhepuls von unter 55 Schlägen pro Minute, AV-Block zweiten Grades [Mobitz Typ I], zuvor diagnostizierter Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz) müssen daher über einen Zeitraum von 6 Stunden nach Gabe von Ozanimod auf Symptome einer Bradykardie überwacht werden (Nr. 7).

Eine zusätzliche Überwachung nach den ersten 6 Stunden wird empfohlen bei Patienten mit den folgenden Merkmalen:

- mit einer Herzfrequenz von unter 45 Schlägen pro Minute,
- bei denen die maximale Abnahme der Herzfrequenz nach der Gabe von Ozanimod voraussichtlich noch nicht eingetreten ist,
- bei denen ein neu aufgetretener AV-Block zweiten Grades oder höher im EKG in der 6-stündigen Nachbeobachtung zu erkennen war oder
- bei denen das QTc-Intervall bei 500 msec. oder höher liegt.

In diesen Fällen ist die Beobachtung fortzusetzen bis die Auffälligkeiten abklingen. Wenn eine weiterführende ärztliche Behandlung notwendig ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt werden und die 6 stündige Überwachung auch bei der zweiten Gabe von Ozanimod am darauffolgenden Tag wiederholt werden.

Die ärztliche Leistung der Überwachung von Risikopatienten bei der ersten Gabe von Ozanimod ist derzeit nicht vom EBM abgedeckt. Eine Abrechnungsziffer mit vergleichbarem Leistungsumfang findet sich jedoch in der GOP 01516 „Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken bei der Gabe von Fingolimod“, die mit Wirkung zum 01.07.2019 in den EBM aufgenommen wurde. Zur Abdeckung der ärztlichen Leistungen im Rahmen einer Behandlung mit Ozanimod ist eine Ziffer in Anlehnung an die GOP 01516 erforderlich. Im Gegensatz zu einer Behandlung mit Fingolimod beschränkt sich die Beobachtung und Betreuung jedoch auf Risikopatienten und fällt nicht für das gesamte Patientenkollektiv an.

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

Es wurde die EBM-Version für das Quartal 2/2020 genutzt [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.

Als relevante Leistungen wurden

- die Durchführung eines EKG zum Ausschluss etwaiger Vorerkrankungen des Herzens (Nr. 1) und
- die Überwachung der Erstgabe bei Risikopatienten (Nr.7)

identifiziert.

Die **Durchführung eines EKG vor der ersten Gabe von Ozanimod** ist obligatorisch, um eventuelle Vorerkrankungen des Herzens auszuschließen. Diese Leistung ist bisher nach Anhang I des EBM-Katalogs nicht gesondert berechnungsfähig, da eine elektrokardiographische Untersuchung in der Grund- bzw. Versichertenpauschale enthalten ist [2]. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um eine regelhafte Untersuchung, sondern um eine Leistung, die zusätzlich anfällt, wenn sich der Arzt und der Patient für die Therapie mit Ozanimod entscheiden.

Die Einstufung eines Patienten als Risikopatient definiert sich auf Basis etwaiger Vorerkrankungen des Herzens, festgestellt mittels EKG, durchzuführen vor Beginn einer jeden Behandlung mit Ozanimod (siehe Absatz zuvor).

Die ärztliche Leistung der **Überwachung von Risikopatienten bei Erstgabe** soll nach Fachinformation eine 6-stündige Beobachtung auf Symptome oder Anzeichen einer symptomatischen Bradykardie umfassen [1]. Hierfür sollen stündliche Puls- und Blutdruckmessungen erfolgen. Zusätzlich wird ein EKG zum Beginn und Abschluss der Beobachtungsphase empfohlen. Wenn Auffälligkeiten beobachtet werden, soll ein angemessenes Management eingeleitet und die Beobachtung so lange fortgesetzt werden, bis die Symptome zurückgegangen sind. Wenn eine Behandlung des Patienten erforderlich ist, sollte die Beobachtung über Nacht fortgeführt werden und eine weitere 6-stündige Beobachtungsphase bei der zweiten Gabe von Ozanimod erfolgen. Die Beobachtung über Nacht resultiert in einer Überweisung und zu einer stationären Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus, sodass an dieser Stelle keine weiteren ambulanten ärztlichen Leistungen abgerechnet werden können.

Die für die Durchführung der genannten ärztlichen Leistung notwendigen Arbeits- und Prozessschritte sind deckungsgleich mit denen, die für die Erstgabe von Fingolimod in der GOP 01516 festgelegt wurden. Im Gegensatz zur Erstgabe von Fingolimod fallen die ärztlichen Leistungen im Zusammenhang mit der Erstgabe von Ozanimod jedoch nicht bei allen Patienten, sondern nur bei Patienten mit bestimmten Anzeichen einer kardialen Vorbelastung an.

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. Celgene GmbH (2020): Zeposia®; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 03.04.2020]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_2._Quartal_2020.pdf.