

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Teriflunomid (AUBAGIO®)*

sanofi-aventis groupe

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 25.09.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.5.1 Medizinischer Nutzen (bezogen auf wesentliche Endpunkte) .....	13
1.5.2 Medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.5.3 Ausmaß des Zusatznutzens - Fazit .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24
1.8.1 Monitoring .....	24
1.8.2 Leberfunktion .....	25
1.8.3 Infektionen.....	25
1.8.4 Schwangerschaft und Stillzeit .....	25
1.8.5 Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Einzelergebnisse aus denen sich der Zusatznutzen ableitet.....	15
Tabelle 1-10: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Teriflunomid.....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Amino-Transferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom (clinically isolated syndrome)
CYP	Cytochrom P450
DHODH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie (disease modifying therapy)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	Multiple Sklerose
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose (relapsing MS)
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS)
s. c.	subkutan
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SPMS	Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (secondary progressive MS)
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Genzyme GmbH
<b>Anschrift:</b>	Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Frau Dr. Renate Dörner
<b>Position:</b>	Director Corporate and Government Affairs
<b>Adresse:</b>	Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg
<b>Telefon:</b>	+49(0)6102 3674 950
<b>Fax:</b>	+49(0)6102 3674 511
<b>E-Mail:</b>	renate.doerner@genzyme.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	sanofi-aventis groupe
<b>Anschrift:</b>	sanofi-aventis groupe  54, rue La Boétie  F - 75008 Paris  Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Teriflunomid</b>
<b>Markenname:</b>	<b>AUBAGIO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA31</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Teriflunomid wird aufgrund seiner immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften zur krankheits-modifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose (MS) eingesetzt. Seine Hauptwirkung besteht in der selektiven, reversiblen Hemmung eines mitochondrialen Enzyms, der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Die Hemmung des Enzyms führt zur Verminderung der *de-novo*-Pyrimidinsynthese, auf die die schnell proliferierenden Zellen angewiesen sind. Daraus ergibt sich die folgende Vorstellung zum Wirkmechanismus von Teriflunomid bei schubförmig-remittierender MS:

- Teriflunomid hat einen zytostatischen Effekt auf aktivierte autoreaktive T- und B-Lymphozyten, die für die Entzündung und Schädigung der Myelinscheiden verantwortlich gemacht werden
- Die Anzahl autoreaktiver T- und B-Zellen in der Peripherie wird gesenkt.
- Als Konsequenz können weniger autoreaktive T- und B-Zellen in das zentrale Nervensystem einwandern.
- Die mit der MS einhergehende Entzündungsreaktion und die daraus folgende Schädigung der Myelinscheiden mit anschließender Neurodegeneration werden verhindert oder zumindest reduziert.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zellen, die nicht auf die *de-novo*-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, werden von Teriflunomid nicht beeinflusst.
- Die homöostatische Proliferation von Lymphozyten und die reguläre Immunantwort bleiben erhalten.

Teriflunomid ist der einzige in der MS-Therapie eingesetzte Wirkstoff, der die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) als molekularen Angriffspunkt hat.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>„AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde“</p> <p>Wortlaut in Abschnitt 5.1:                      „Die Wirksamkeit von AUBAGIO wurde in zwei Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen, die TEMSO und die TOWER Studie, die einmal tägliche Gaben von Teriflunomid 7 mg und 14 mg bei Patienten mit RMS untersuchten.“                      „[...] TEMSO[...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (91,5 %)“                      „[...] TOWER [...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (97,5 %)“</p>	26.08.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Interferon beta-1a, 44 µg, s. c. (Rebif <sup>®</sup> 44 µg), 3 x pro Woche

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In Übereinstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (Beratungsgespräch am 04.07.2012 (Vorgangsnummer 2012-B-023)) wurde Interferon beta-1a, 44 µg (Rebif<sup>®</sup> 44 µg), s. c. als zweckmäßige Vergleichstherapie mit folgender Begründung festgelegt.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen Interferon beta oder Glatirameracetat als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der RRMS. Die zugelassenen Anwendungsgebiete der entsprechenden Präparate decken das Anwendungsgebiet von Teriflunomid ab.

Für die Nutzenbewertung von Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO<sup>®</sup>) ist Interferon beta die am besten geeignete Vergleichstherapie, denn:

- Interferon beta wird seit über 20 Jahren zur Behandlung der MS eingesetzt und zieht im Vergleich zu Glatirameracetat nahezu doppelt so viele Verordnungen auf sich.
- Mit der TENERE-Studie liegt ein direkter klinischer Vergleich mit Interferon beta vor, was einen Zusatznutzennachweis mit der bestverfügbaren Evidenz ermöglicht.

In Deutschland sind vier Präparate zugelassen (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>). Die Wahl von Rebif<sup>®</sup> (Interferon beta-1a) begründet sich wie folgt:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es gibt Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Daher sind in Bezug auf eine möglichst gute Effektivität die höher dosierten Präparate Rebif<sup>®</sup> oder Betaferon<sup>®</sup> als zweckmäßige Vergleichstherapie Avonex<sup>®</sup> vorzuziehen.
- Mit der Studie TENERE liegt eine direkt vergleichende Studie zwischen Teriflunomid und Interferon beta-1a, s. c., 44 µg (Rebif<sup>®</sup>) vor, was einen Zusatznutzennachweis mit der bestverfügbaren Evidenz ermöglicht.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die folgenden Angaben beziehen sich allesamt auf das Anwendungsgebiet A.

### 1.5.1 Medizinischer Nutzen (bezogen auf wesentliche Endpunkte)

Bei RRMS-Patienten senkt 14 mg Teriflunomid (einmal täglich, oral) die jährliche Schubrate signifikant im Vergleich zu Placebo (TEMPO und TOWER) um über 30 % (Metaanalyse 35,6 %; 95 % KI: [24,9 %; 44,8 %]) das Risiko einer Behinderungsprogression wird signifikant reduziert (Hazard Ratio 0,696; 95 % KI: [0,539; 0,898]). Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht.

### 1.5.2 Medizinischer Zusatznutzen

Mit der TENERE-Studie liegt eine Studie vor, die 14 mg Teriflunomid mit Interferon beta-1a, s.c., 44 µg direkt vergleicht.

#### 1.5.2.1 Morbidität

In der TENERE-Studie ließ sich hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression, Therapieversagen und Fatigue keine Überlegenheit von 14 mg Teriflunomid gegenüber Interferon beta-1a, s.c., 44 µg (Rebif®) zeigen.

#### 1.5.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in TENERE nicht erhoben.

#### 1.5.2.3 Patientenzufriedenheit

Es konnte eine signifikant größere Zufriedenheit in den Bereichen allgemeine Zufriedenheit, Verträglichkeit und Anwenderfreundlichkeit unter 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu Interferon beta-1a, s.c., 44 µg (Rebif®) gezeigt werden. Die Bereiche des Fragebogens zur Therapiezufriedenheit (TSQM) lieferten das folgende Ergebnis:

- Allgemeine Zufriedenheit: MD = 7,843; 95 % KI: [1,458; 14,23]
- Zufriedenheit in Bezug auf die Wirksamkeit: MD = 3,835; 95 % KI: [-3,082; 10,75]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zufriedenheit in Bezug auf die Verträglichkeit: MD = 21,77; 95 % KI: [16,48; 27,07]
- Zufriedenheit in Bezug auf die Anwenderfreundlichkeit MD = 27,96; 95 % KI: [23,35; 32,56]

**1.5.2.4 Mortalität**

In der TENERE-Studie sind keine Todesfälle aufgetreten.

**1.5.2.5 Unerwünschte Ereignisse**

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (relatives Risiko von 0,966; 95 % KI: [0,904; 1,031]) und die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (relatives Risiko von 0,787; 95 % KI: [0,274; 2,264]) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. In der Interferon beta-1a -Gruppe brachen signifikant mehr Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab, das relative Risiko betrug 0,501 (95 % KI: [0,262; 0,959]).

Eine Erhöhung der ALT-Werte und Neutropenie sind für beide Interventionen häufige unerwünschte Ereignisse. Im direkten Vergleich zeigte sich bei der Erhöhung der ALT-Werte ein statistisch signifikanter Vorteil für Teriflunomid (relatives Risiko von 0,326 (95 % KI: [0,173; 0,613])). Bezüglich der Neutropenie konnte kein Unterschied gezeigt werden.

Eine Verminderung der Haardichte (HLT „Alopecias“) und Durchfall treten unter 14 mg Teriflunomid häufiger auf (relative Risiken von 20,2; 95 % KI: [2,773; 147,1] und 2,640; 95 % KI: [1,237; 5,632]), dagegen leiden die Interferon beta-1a, s.c. (Rebif®) -Patienten öfter an Reaktionen an der Injektionsstelle (21,8 % der Patienten), Kopfschmerzen (relatives Risiko 0,570; 95 % KI: [0,338; 0,961]) und grippeähnlichen Symptomen (relatives Risiko 0,051; 95 % KI: [0,017; 0,158]).

Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch in indirekten Vergleichen mit Placebo als Brückenkomparator (s. Modul 4.3.2).

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a, s.c., 44 µg (Rebif®) für die gesamte Zielpopulation beansprucht.

Tabelle 1-9: Einzelergebnisse aus denen sich der Zusatznutzen ableitet

Endpunkt	Effektschätzer (TENERE) 95 % KI [] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität			-
<b>Morbidität</b>			
Schübe (jährliche Schubrate)	RR 1,197 [0,623; 2,299] p = 0,5896	Kein Zusatznutzen	-
Behinderungsprogression (Zeit bis zur Behinderungs- progression)	HR 0,982 [0,399; 2,420] p = 0,9690		
Therapieversagen (Time to Failure)	HR 0,861 [0,564; 1,314] p = 0,5953		
Fatigue	Mittelwertsdifferenz -5,003 [-12,31; 2,307] p = 0,1789		
<b>Lebensqualität (SF-36 oder EQ-5D)</b>			
Lebensqualität	entfällt, da in TENERE die entsprechende Erhebung fehlt	Kein Zusatznutzen	-
<b>Patientenzufriedenheit (TSQM)</b>			



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (TENERE) 95 % KI [] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage
Allgemeine Zufriedenheit	MD 7,843 [1,458; 14,23] p = 0,0162	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis <sup>a</sup>
Zufriedenheit in Bezug auf die Wirksamkeit	MD 3,835 [-3,082; 10,75] p = 0,2759		
Zufriedenheit in Bezug auf die Verträglichkeit	MD 21,77 [16,48; 27,07] p < 0,0001		
Zufriedenheit in Bezug auf die Anwenderfreundlichkeit	MD 27,96 [23,35; 32,56] p < 0,0001		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	RR 0,966 [0,904; 1,031] p = 0,2946	Kein Zusatznutzen	-
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	RR 0,787 [0,274; 2,264] p = 0,6568	Kein Zusatznutzen	-
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten	RR 0,501 [0,262; 0,959] p = 0,0369	Geringer Zusatznutzen	Beleg <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>			
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR nicht berechenbar, da das Ereignis unter 14 mg Teriflunomid nicht auftritt	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg <sup>b</sup>
Grippeähnliche Symptome	RR 0,051 [0,017; 0,158] p < 0,0001		
Verminderung der Haardichte (HLT Alopecias)	RR 20,2 [2,773; 147,1] p = 0,0030		
Mit der Leberfunktion assoziierte unerwünschte Ereignisse	RR 0,25 [0,13; 0,45] p < 0,0001		
Erhöhung der ALT-Werte	RR 0,326 [0,173; 0,613] p = 0,0005		
Durchfall	RR 2,640		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (TENERE) 95 % KI [] p-Wert	Zusatznutzen	Beleglage
	[1,237; 5,632] p = 0,0121		
Übelkeit und Erbrechen	RR 2,295 [0,743; 7,089] p = 0,1487		
Neutropenie	RR 0,612 [0,178; 2,107] p = 0,4364		
Infektionen und Infestationen	RR 1,055 [0,795; 1,400] p = 0,7108		
Bluthochdruck	RR 1,148 [0,317; 4,156] p = 0,8338		
Periphere Neuropathie	RR 4,591 [0,546; 38,63] p = 0,1608		
Kopfschmerzen	RR 0,570 [0,338; 0,961] p = 0,0349		

<sup>a</sup>Ergebnisse aus TENERE

<sup>b</sup>Ergebnisse aus TENERE und indirekt aus TEMSO, TOWER und PRISMS

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs werden durch den indirekten Vergleich weitgehend gestützt und teilweise auch im Sinne kürzerer Konfidenzintervalle präzisiert. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind an dieser Stelle nicht aufgelistet (s. Modul 4.3.2).

### 1.5.2.6 Mortalität

Im Bereich Mortalität konnte für keine der Interventionen ein patientenrelevanter Vorteil oder ein größeres Risiko abgeleitet werden.

### 1.5.2.7 Morbidität

In Bezug auf die Effektivität wird für das zu bewertende Arzneimittel kein Zusatznutzen beansprucht.

### 1.5.2.8 Lebensqualität

Für einen Zusatznutzen von Teriflunomid 14 mg im Bereich Lebensqualität gibt es keinen Beleg.

### 1.5.2.9 Patientenzufriedenheit

Compliance und Therapieadhärenz sind auf Dauer nur mit Wirkstoffen zu erreichen, die von dem Patienten selbst als gut verträglich empfunden werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die größere allgemeine Zufriedenheit der Patienten und die größere Zufriedenheit in Bezug auf Anwenderfreundlichkeit und die Verträglichkeit ausgesprochen bedeutsam. Damit liegt eine „bedeutsame Vermeidung anderer [d. h. nicht schwerwiegender] Nebenwirkungen“ vor. Nach § 5 Absatz 7 Satz 2 AM-NutzenV resultiert daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Dieser wird als Hinweis eingestuft, weil entsprechende Daten lediglich aus der TENERE-Studie vorliegen

### 1.5.2.10 Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit Teriflunomid führte zu signifikant weniger unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, als die Behandlung mit Interferon beta-1a, s.c. (Rebif®), woraus ein geringer Zusatznutzen resultiert.

Die unerwünschten Ereignisse, die unter 14 mg Teriflunomid häufiger auftraten als unter Interferon beta-1a–Therapie, waren von milder oder moderater Natur. Eine auftretende Verminderung der Haardichte bildet sich in der Regel auch unter Behandlung mit Teriflunomid (ohne spezielle Therapie) wieder zurück. Dementsprechend führt neben der oralen Darreichungsform auch die Verträglichkeit von Teriflunomid zu einer für die Patienten angenehmeren Anwendung als die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die nicht nur mit den Injektionen selbst, sondern auch mit Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und grippeähnlichen Symptomen verbunden ist. Zusätzlich wird auch durch die Vermeidung durch mit der Leberfunktion assoziierter Ereignisse (inklusive Erhöhung der ALT-Werte) ein Zusatznutzen gezeigt.

Im Anwendungsgebiet von Teriflunomid ist die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen nicht schwerwiegenden Ausmaßes von großer Bedeutung für den Therapieerfolg, da es sich sowohl bei Teriflunomid als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie um dauerhaft anzuwendende Wirkstoffe handelt. Aus einer bedeutsamen Vermeidung nicht-schwerwiegender unerwünschter Ereignisse resultiert nach § 5 Absatz 7 Satz 2 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Der Zusatznutzen bezüglich der unerwünschten Ereignisse ist durch die zusätzlichen indirekten Vergleiche belegt.

Als Resultat wird in Bezug auf die bedeutsame Vermeidung unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

### 1.5.3 Ausmaß des Zusatznutzens - Fazit

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für 14 mg Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Interferon beta-1a, s.c. (Rebif®).

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Entsprechend der Zulassung von Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) und der daraus resultierenden Zielpopulation kommen erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender (RRMS) für die Behandlung in Frage.

Die MS ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die genauen Ursachen der MS sind trotz intensiver Forschung nicht bekannt.

Da die MS als entzündliche Erkrankung alle Strukturen des ZNS betreffen kann, ist das klinische Bild interindividuell und im Verlauf der Erkrankung äußerst variabel und umfasst verschiedenartige Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen, sowie Blasen- und Mastdarmlstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion.

Die schubförmig-remittierende MS (RRMS) manifestiert sich meist im frühen Erwachsenenalter, in der Regel zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Im Bereich der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS gibt es einen hohen Bedarf an wirksamen Medikamenten, die gleichzeitig so verträglich sind, dass sie die Lebensqualität bei dauerhafter Anwendung nicht zusätzlich beeinträchtigen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit, der Verträglichkeit, der Applikationsform und des Nebenwirkungsprofils sind alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen mit einem oder

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mehreren patientenrelevanten Nachteilen verbunden (regelmäßige Injektionen, grippe-ähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle).

Es besteht therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln mit

1. besserer Wirksamkeit,
2. nur einem geringem Risiko letaler Nebenwirkungen,
3. guter Verträglichkeit,
4. anwenderfreundlicher Applikationsform.

Tabelle 1-10: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Teriflunomid

Ungedeckter Bedarf	Wird von Teriflunomid 14 mg erfüllt
1) Bessere Wirksamkeit	Nein
2) Nur ein geringes Risiko letaler Nebenwirkungen	Ja
3) Gute Verträglichkeit	Ja
4) Anwenderfreundlichere Applikationsform	Ja

Die Effektivität von Teriflunomid 14 mg liegt in einem Interferon beta-1a, s.c. (Rebif®) vergleichbaren Bereich und damit auf dem Niveau der etablierten Basistherapien. Durch die Darreichungsform (Filmtablette) und die gute Verträglichkeit gegenüber den parenteral applizierten Wirkstoffen wird ein erheblicher Teil des bestehenden therapeutischen Bedarfs gedeckt. Ein erhöhtes Risiko letaler Nebenwirkungen besteht nach derzeitigem Kenntnisstand nicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	85.000 – 105.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Für Teriflunomid 14 mg wird für alle Patienten in der Zielpopulation ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5 als beträchtlich eingestuft.

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multiple Sklerose (RRMS)	beträchtlich	85.000 – 105.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
<b>Erstes Therapiejahr</b>			
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	21.024,25 €	1.787.061.250 € - 2.207.546.250 €
<b>Folgende Therapiejahre</b>			
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	21.022,62 €	1.786.922.700 € - 2.207.375.100 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

*Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>Erstes Therapiejahr</b>
1.787.061.250 € - 2.207.546.250 €
<b>Folgende Therapiejahre</b>
1.786.922.700 € - 2.207.375.100 €

Teriflunomid (AUBAGIO®) hat nur ein Anwendungsgebiet, daher entspricht die Angabe in Tabelle 1-14 der Angabe in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Erstes Therapiejahr</b>				
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Erwachsene Patienten mit RRMS	21.024,25 €	1.787.061.250 € - 2.207.546.250 €
<b>Folgende Therapiejahre</b>				
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Erwachsene Patienten mit RRMS	21.022,62 €	1.786.922.700 € - 2.207.375.100 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet A, so dass an dieser Stelle keine weitere Differenzierung erfolgen muss.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>Erstes Therapiejahr</b>
1.787.061.250 € - 2.207.546.250 €
<b>Folgende Therapiejahre</b>
1.786.922.700 € - 2.207.375.100 €

Teriflunomid (AUBAGIO<sup>®</sup>) hat nur ein Anwendungsgebiet, daher entspricht die Angabe in Tabelle 1-16 der Angabe in Tabelle 1-15.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>Erstes Therapiejahr</b>					
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Interferon-β 1a 44 µg s.c. (Rebif <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit RRMS	20.124,88 €	1.710.614.800 € - 2.113.112.400 €
<b>Folgende Therapiejahre</b>					
A	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Interferon-β 1a 44 µg s.c. (Rebif <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit RRMS	20.556,94 €	1.747.339.900 € - 2.158.478.700 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der MS einzuleiten und zu überwachen.

Eine beschleunigte Elimination des Wirkstoffs aus dem Körper ist bei Bedarf möglich.

Bei Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus (z. B. Aids) sollte Teriflunomid nicht angewendet werden.

### 1.8.1 Monitoring

Untersuchungen vor der Behandlung mit Teriflunomid:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase (SLT/SGPT)
- Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild

Untersuchungen während der Behandlung:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase (SLT/SGPT)
- Großes Blutbild, bei Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen)

### **1.8.2 Leberfunktion**

Eine starke Einschränkung der Leberfunktion ist in der Fachinformation als Kontraindikation aufgeführt.

Absetzen der Behandlung bei Verdacht auf Leberschädigung ist angezeigt.

Teriflunomid soll bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden und bei Patienten, die viel Alkohol konsumieren, nur mit Vorsicht.

### **1.8.3 Infektionen**

Ein Therapiebeginn mit Teriflunomid soll bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion bis zu deren Abklingen aufgeschoben werden.

Eine Unterbrechung der Teriflunomid-Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient an einer schwerwiegenden Infektion erkrankt ist.

### **1.8.4 Schwangerschaft und Stillzeit**

Bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn.
- Empfehlung, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und Aufklärung über Risiken für den Fötus.

Mütter sollten während der Behandlung mit Teriflunomid nicht stillen.

### **1.8.5 Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln**

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid und anderen Arzneimitteln sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden.