

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

Teriflunomid (AUBAGIO[®])

sanofi-aventis groupe

Modul 3 A

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
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	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	61
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.3 Informationen zum Riskmanagementplan.....	67
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Beta-Interferon-Präparate	10
Tabelle 3-2: In der Literatur beschriebene Faktoren, die möglicherweise eine MS-Erkrankung begünstigen.....	16
Tabelle 3-3: Typische Symptome im Verlauf der Erkrankung und ihre Häufigkeit.....	19
Tabelle 3-4: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Teriflunomid.....	25
Tabelle 3-5: Prävalenz berechnet aus den veröffentlichten Daten für den RSA-Jahresausgleich des Bundesversicherungsamtes (2011)	27
Tabelle 3-6: Um die Zahl sonstiger HMG072-Erkrankungen korrigierte Prävalenz nach angeforderten Daten des Bundesversicherungsamtes (2011).....	28
Tabelle 3-7: Prävalenz der MS-Erkrankung unter Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede	29
Tabelle 3-8: Prävalenz der MS-Erkrankung unter Berücksichtigung krankheitsspezifischer Unterschiede.....	30
Tabelle 3-9: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz der MS in Deutschland	31
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (d. h. erwachsene Patienten mit RRMS)	32
Tabelle 3-11: Größe der Zielpopulation für 14 mg Teriflunomid, maßgeblich basierend auf Daten des Morbi-RSA sowie des MS-Registers	33
Tabelle 3-12: Größe der Zielpopulation für 14 mg Teriflunomid, abgeleitet aus dem rein rechnerisch erhaltenen Wert wie angegeben in Tabelle 3-10	34
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-18: AM-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkl. Auftitration im ersten Behandlungsjahr.....	45
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erstes Therapiejahr und folgende Therapiejahre	46
Tabelle 3-20: Bewertung der (gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation) zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 4 Abs. 8 S. 4 AM-NutzenV	47

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	53
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	54
Tabelle 3-24: Zielpopulation von AUBAGIO® (Teriflunomid)	55
Tabelle 3-25: Anzahl mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen versorgter Patienten gemäß den Daten aus dem Morbi-RSA 2012 (entsprechend Grundlagenbescheid III) [81] ...	56
Tabelle 3-26: Zielpopulation abzüglich der Patienten, die bereits gut eingestellt sind.....	57
Tabelle 3-27: Aktuelle Versorgungsanteile der relevanten MS-Therapeutika nach Arzneiverordnungsreport 2012 [16].....	57
Tabelle 3-28: Geschätzter Versorgungsanteil von AUBAGIO® (Teriflunomid).....	58
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für den erwarteten Versorgungsanteil (exemplarisch für das erste Therapiejahr dargestellt)	58
Tabelle 3-30: Zusammenfassung des Risikomanagementplans	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersverteilung in der Gesamtstichprobe und entsprechende Altersverteilung der MS-Patienten in der im Auftrag vom pU angefertigten Analyse (2009) [16].....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BVA	Bundesversicherungsamt
CHO-Zellen	Chinese Hamster Ovary-Zellen
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten (international classification of diseases, German modification)
IFN- β	Beta-Interferon, Interferon-beta
i. m.	intramuskulär
IMA	immunmodulatorische Arzneimittel
ISR	Injection site reactions = Reaktionen an der Injektionsstelle
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MS	Multiple Sklerose
MS-Patienten	Patienten, die an Multipler Sklerose leiden
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MwSt	Mehrwertsteuer

PASAT-3	Paced auditory serial addition test
PPMS	Primary-progressive MS (primär-progrediente Multiple Sklerose)
RMS	Relapsing MS (schubförmige Multiple Sklerose)
RRMS	Relapsing-remitting MS (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
(Morbi-)RSA	(Morbiditätsorientierter) Risikostrukturausgleich
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Secondary-progressive MS (sekundär-progrediente Multiple Sklerose)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Interferon beta-1a 44 µg s. c., dreimal pro Woche (Rebif®) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Teriflunomid im Anwendungsgebiet A (Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS)).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.07.2012 stattgefunden (Vorgangsnummer 2012-B-023) [1, 2]. Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Teriflunomid folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit schubförmig-verlaufender Multipler Sklerose ist:

Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

(Glatirameracetat ist nicht zugelassen für Patienten mit primärer oder sekundär progredienter Multipler Sklerose (MS)).

Beide Arzneimitteltherapien sind unter Berücksichtigung ihrer aktuell gültigen Zulassungen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, sodass der pharmazeutische Unternehmer einen der beiden Wirkstoffe oder auch beide Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie wählen kann.“ [2]

Teriflunomid (AUBAGIO®) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS). Das zugelassene Anwendungsgebiet RRMS ist Teil des Anwendungsgebiets RMS, für das der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Das Anwendungsgebiet A, Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS, wird sowohl von der Zulassung der Interferon beta-Präparate als auch von Glatirameracetat abgedeckt. Dementsprechend kommen nach Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes alle oben genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie nach den in seiner Verfahrensordnung festgelegten Kriterien [3]. Der G-BA stuft die beiden Wirkstoffe (Interferon beta und Glatirameracetat) als therapeutisch äquivalent ein. Der pharmazeutische Unternehmer teilt diese Einschätzung des G-BA und folgt auch der Begründung für die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie [1] im Anwendungsgebiet A (Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose).

3.1.2.1 Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat dem pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Beratung zur Nutzenbewertung von Teriflunomid die Möglichkeit gegeben, zwischen Interferon beta (-1a oder -1b) oder Glatirameracetat zu wählen.

3.1.2.1.1 Festlegung von Interferon beta (-1a oder -1b) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach aktuellem Stand des medizinischen Wissens können die beiden Wirkstoffe in der Basistherapie der MS als gleichwertig angesehen werden, derzeit werden sie auch gleichberechtigt in der Praxis eingesetzt [4].

Interferon beta-Präparate sind Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Teriflunomid jedoch aus folgenden Gründen vorzuziehen:

- Interferon beta-Präparate sind Glatirameracetat hinsichtlich der Verordnungshäufigkeit vorzuziehen.

Interferon beta-Präparate „werden seit über 20 Jahren zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt und haben sich in ihrer praktischen Anwendung bewährt und ziehen im Vergleich zu Glatirameracetat nahezu doppelt so viele Verordnungen auf sich“ [1, 5]. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz sowie aufgrund der damit gegebenen umfangreichen Erfahrung kann der Vergleich mit ihnen zu besonders aussagekräftigen Ergebnissen führen.

- Mit der Studie TENERE liegt ein direkter klinischer Vergleich von Teriflunomid mit einem Interferon beta (Interferon beta-1a, 44 µg, s. c., 3x pro Woche [Rebif®]) vor, was einen Zusatznutzennachweis mit der bestverfügbaren Evidenz ermöglicht.

Vor diesem Hintergrund wählt der pharmazeutische Unternehmer aus den vorgegebenen Möglichkeiten Interferon beta (-1a oder -1b) als die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Teriflunomid.

3.1.2.1.2 Festlegung des Interferon beta-Präparates

Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein spezielles Interferon beta-Präparat bestimmt und die Wahl von Interferon beta-1a oder -1b dem pharmazeutischen Unternehmer überlassen. Die verschiedenen Bezeichnungen „Interferon beta-1a“ oder „-1b“ resultieren aus einem unterschiedlichen Herstellungsprozess der verschiedenen Interferone beta, die gentechnologisch entweder in CHO-Zellen (1a) oder in *E. coli* (1b) produziert werden [6]. Des Weiteren unterscheiden sich die Interferon beta-Präparate durch den Applikationsweg, da sie entweder intramuskulär (i. m.) oder subkutan (s. c.) injiziert werden.

In Deutschland sind vier Interferon beta-Präparate auf dem Markt: Avonex®, Rebif®, Betaferon® und Extavia®. Die Interferon beta-Präparate Avonex®, Rebif® und Betaferon® wurden im Jahr 2011 in ähnlichem Umfang verordnet [5].

Tabelle 3-1: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Beta-Interferon-Präparate

Präparat	Wirkstoff	Applika-tionsweg	Dosierung	Zulassung Deutschland	Verordnete DDD in Mio.
Avonex®	Interferon-beta-1a	i. m.	30 µg; 1 x pro Woche	1997	4,5
Rebif®	Interferon-beta-1a	s. c.	44 µg (oder 22 µg); 3 x pro Woche	1998	4,0
Betaferon®	Interferon-beta-1b	s. c.	250 µg; jeden 2. Tag	1995	3,3
Extavia®	Interferon-beta-1b	s. c.	250 µg; jeden 2. Tag	2008	1,2

Quelle: Arzneiverordnungsreport 2012 [5]

Die verschiedenen Interferon beta-Präparate werden als medizinisch äquivalent eingestuft, wobei sich Hinweise bezüglich einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung mehreren [4, 7, 8]. Der pharmazeutische Unternehmer wählt als zweckmäßige Vergleichstherapie für das

vorliegende Dossier Rebif[®] 44 µg (Interferon beta-1a, s. c.). Diese Wahl begründet sich folgendermaßen:

- Nachdem es als sinnvoll angenommen wird, mit Interferon beta die derzeitige MS-Standardmedikation als Vergleichstherapie heranzuziehen, gegen die sich ein neues Medikament behaupten muss, ist es konsequent, auch bei der Auswahl des speziellen Interferon beta-Präparats nicht nur ein besonders häufig verordnetes Produkt zu bevorzugen, sondern die verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit zu berücksichtigen und das gemäß dieser Evidenz wirksamste Präparat als Vergleichstherapie heranzuziehen.

Direkte Vergleiche verschiedener Interferon beta-Präparate sind in der INCOMIN- und der EVIDENCE-Studie durchgeführt worden [7, 8]. Die aktuelle DGN/KKNMS-Leitlinie fasst die vorhanden Evidenz zusammen [4]. Danach mehren sich die Hinweise für eine Dosis-Frequenz-Wirkungs-Beziehung und damit für einen Vorteil von Betaferon[®] bzw. Rebif[®] 44 µg gegenüber Avonex[®] (s. Tabelle 3-1). Verschiedene systematische Analysen bestätigen die bessere Effektivität von Rebif[®] 44 µg im Vergleich zu niedriger dosierten Interferon beta-Präparaten und kommen damit zu einem ähnlichen Ergebnis [9-11].

Diese Bewertungen sowie die Tatsache, dass Rebif[®] 44 µg mit der zweithöchsten Zahl der Verordnungen als klinisch äußerst relevant gelten muss, unterstützen die Auswahl von Rebif[®] 44 µg als zweckmäßige Vergleichstherapie für ein neues MS-Therapeutikum. Rebif[®] ist in den Dosierungen 8,8 µg, 22 µg und 44 µg auf dem Markt. Die empfohlene Standarddosierung von Rebif[®] ist 44 µg, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Die Dosierungen von 8,8 µg und 22 µg werden zur Auftitration zu Behandlungsbeginn bis zum Erreichen der Ziel- bzw. Erhaltungsdosis verwendet. Bei schlechter Verträglichkeit kann von Rebif[®] 44 µg auf die 22 µg-Dosierung heruntergestuft werden [12-14].

- Mit der Studie TENERE liegt eine direkt vergleichende Studie zwischen Teriflunomid und Rebif[®] 44 µg (Interferon beta-1a, s.c., dreimal wöchentlich) vor, was einen Zusatznutzennachweis mit der bestverfügbaren Evidenz ermöglicht.

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

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Es wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [1, 2]. Von der festgelegten Vergleichstherapie wird nicht abgewichen. Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde die Möglichkeit gegeben, für das Anwendungsgebiet schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) zwischen den Interferon beta-Präparaten oder Glatirameracetat zu wählen. Für das Anwendungsgebiet A (erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose), ein Teilanwendungsgebiet der Behandlung der RMS, gilt somit eine entsprechende Festlegung. Die Wahl von Rebif® 44 µg, s.c., dreimal wöchentlich ist unter 3.1.2.1 begründet.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte in Bezug auf die Niederschrift des Beratungsgesprächs [1, 2]. Zusätzlich wurden die aktuelle deutsche Therapieleitlinie [4], der Arzneiverordnungsreport von 2012 [5] und die Fachinformationen relevanter Präparate [12, 13, 15-18] für die Spezifizierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard)

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2012-B-023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2012-B-023, Teriflunomid, zweckmäßige Vergleichstherapie.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18.04.2013, in Kraft getreten 25.07.2013;
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. [Zugriff: 19.04.2012]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf.
5. Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter (2012): Arzneiverordnungsreport 2012, S.681, Tabelle 30.1. Heidelberg: Springer Verlag.
6. Wiendl Heinz, Kieseier Bernd C. (2010): Multiple Sklerose, Kapitel 5. Stuttgart, Deutschland: Verlag W. Kohlhammer.
7. Durelli L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., et al. (2002): Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet; 359(9316):1453-60.

8. Panitch H., Goodin D. S., Francis G., Chang P., Coyle P. K., O'Connor P., et al. (2002): Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*; 59(10):1496-506.
9. Freedman M. S., Hughes B., Mikol D. D., Bennett R., Cuffel B., Divan V., et al. (2008): Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *European neurology*; 60(1):1-11.
10. Hartung H. P. (2009): High-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in the treatment of multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*; 10(2):291-309.
11. Filippini G., Del Giovane C., Vacchi L., D'Amico R., Di Pietrantonj C., Beecher D., et al. (2013): Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*; 6:CD008933.
12. Merck (2013): Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Merck (2013): Rebif 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Merck (2013): Rebif 8,8/22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Bayer (2012): Betaferon 250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: 05/2012 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. biogen idec (2011): Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2011 [Zugriff: 05.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Novartis Pharma (2013): Extavia; Fachinformation. Stand: 05/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Teva (2013): Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Teriflunomid ist die Behandlung erwachsener Patienten, die an schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) leiden (Anwendungsgebiet A des vorliegenden Dossiers), so wie in der Fachinformation zu AUBAGIO® dargelegt:

„AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt.“ [1]

Im Folgenden wird das Krankheitsbild der MS dargestellt, wobei ein besonderer Fokus auf den Patienten liegt, für die die Behandlung mit Teriflunomid gemäß Zulassung in Frage kommt (Zielpopulation).

3.2.1.1 Pathogenese

Die MS ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die entzündlichen Prozesse im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) führen zu einer Demyelinisierung von Nervenfasern. Folgen sind eine gestörte Reizweiterleitung, eine Bildung von verhärtetem (=sklerotischem) Narbengewebe und eine irreversible Neurodegeneration [2, 3]. Größere entzündliche und degenerierte Herde (Läsionen) sind als sogenannte Plaques auch makroskopisch sichtbar [4]. Je nach genauer Lokalisation der Läsionen im ZNS können die resultierenden neurologischen Symptome sehr unterschiedlich sein.

Die genauen Ursachen der MS sind trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet nicht bekannt. Auch wenn der Auslöser der Erkrankung weiterhin unklar ist, deuten die Bildung von entzündlichen Herden mit Einwanderung von T- und B-Lymphozyten sowie Plasmazellen in Gehirn und Rückenmark auf autoimmunvermittelte Pathomechanismen hin [5-7].

3.2.1.2 Klinisches Bild und Abgrenzung verschiedener Verlaufsformen der MS

Da die MS als entzündliche Erkrankung alle Strukturen des ZNS betreffen kann, ist das klinische Bild im Verlauf der Erkrankung und interindividuell äußerst variabel und umfasst verschiedenartige Symptome wie Paresen, Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion [4].

Es werden zwei grundsätzlich verschiedene MS-Verlaufsformen unterschieden [4, 8]:

- Bei der primär progredienten MS (PPMS) ist das klinische Bild von Beginn an durch eine kontinuierliche Zunahme der Behinderung geprägt. Schübe treten nicht oder nur in Einzelfällen auf [9].
- Bei der zweiten Verlaufsform, von der die Mehrzahl der MS-Patienten betroffen ist, verläuft die Krankheit in Schüben (schubförmige MS = relapsing MS, RMS). Dabei zeigt die Erkrankung zunächst einen schubförmig-remittierenden Verlauf (RRMS), für dessen Behandlung Teriflunomid 14 mg zugelassen ist. Diese Krankheitsphase ist geprägt durch Schübe bzw. Episoden akuter neurologischer Dysfunktion, deren Symptome sich häufig innerhalb weniger Wochen wieder zurückbilden. Diese erste Phase dauert im Median 19 Jahre [10]. Im späteren Verlauf der Erkrankung geht der schubförmige Verlauf in den sogenannten sekundär progredienten Verlauf über, der durch eine kontinuierliche Zunahme der neurologischen Defizite charakterisiert ist. Zu Beginn dieser Phase können noch einzelne Schübe auftreten. Man spricht von sekundär progredienter MS (SPMS) [9].

Diese zweite, schubförmige Verlaufsform der Multiplen Sklerose manifestiert sich meist im frühen Erwachsenenalter, in der Regel zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr. In der frühen Phase der Erkrankung können die neurodegenerativen Schädigungen durch körpereigene Reparaturmechanismen bzw. die Neuroplastizität repariert und/oder kompensiert werden. Auf Dauer ist dies jedoch nicht möglich. Klinisch zeigt sich dies als unzureichende Rückbildung der Schubsymptomatik und/oder kontinuierliche Zunahme der Behinderung [11-13].

Das Resultat des sehr komplexen pathologischen Geschehens, unterschiedlicher Angriffspunkte im zentralen Nervensystem und interindividueller Unterschiede in der Möglichkeit, die Schäden zu kompensieren, ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Diese Heterogenität betrifft Häufigkeit und Schwere der Schübe, die auftretenden neurologischen Symptome, das Vorhandensein und das Ausmaß von Remissionen, die Behinderungsprogression und das kernspintomographische Bild des ZNS.

Definition der Zielpopulation von Teriflunomid bezüglich der unterschiedlichen Verlaufsformen

Die Zielpopulation umfasst solche Patienten, deren Erkrankung einen schubförmigen-remittierenden Verlauf zeigt, d. h. Patienten mit RRMS. Für Patienten mit primär-progredienter MS (PPMS) und sekundär-progredienter MS (SPMS) ist Teriflunomid nicht zugelassen.

3.2.1.3 Ursachen der Erkrankung, Charakterisierung der Patientengruppen und Risikofaktoren

Multiple Sklerose ist eine der häufigsten Ursachen für Behinderung bei jungen Erwachsenen [4]. Die Diagnose der MS erfolgt üblicherweise zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr [14], der Erkrankungsgipfel liegt bei ca. 30 Jahren [15]. Nur sehr wenige Patienten entwickeln die

Erkrankung vor dem 15. oder nach dem 55. Lebensjahr [4, 14, 16]. In Deutschland sind ca. 70 % der MS-Patienten in einem Alter zwischen 30 und 60 Jahren [16, 17]. Frauen haben ein höheres Risiko, an MS zu erkranken, als Männer, ca. 70 % der Patienten mit schubförmiger MS sind weiblich [16, 18, 19].

Faktoren, die das Entstehen der Erkrankung begünstigen, scheinen sowohl eine genetische Prädisposition als auch die Exposition gegenüber auslösenden Umweltfaktoren zu sein, die genauen Ursachen sind jedoch nicht bekannt [2, 20-22].

Eine genetische Prädisposition, die einige Menschen empfindlicher für die Erkrankung macht als andere, wird als gesichert angesehen. Nahe Verwandte von MS-Patienten haben ein höheres Risiko, ebenfalls zu erkranken, als der Bevölkerungsdurchschnitt [6, 23]. Neben der genetischen Prädisposition werden verschiedene weitere Risikofaktoren diskutiert (s. Tabelle 3-2), die bei der Auslösung der Erkrankung eine Rolle spielen können. Ein Beweis des tatsächlichen Einflusses und eine Quantifizierung des Ausmaßes der verschiedenen Risikofaktoren findet sich in der Literatur nicht.

Tabelle 3-2: In der Literatur beschriebene Faktoren, die möglicherweise eine MS-Erkrankung begünstigen

Risikofaktoren für die Erkrankung an Multipler Sklerose
Genetische Prädisposition
Weibliches Geschlecht
Großer Abstand des Lebensmittelpunktes vom Äquator (Nord-Süd-Gefälle)
Zugehörigkeit zur ethnischen Gruppe der Kaukasier oder Nordeuropäer
Vitamin-D-Mangel
Zigarettenkonsum
Exposition gegenüber infektiösen Substanzen, z. B. Viruserkrankungen (v. a. Epstein-Barr-Virus)

Quelle: Modifiziert nach [6, 15, 21, 24]

Definition der Zielpopulation von Teriflunomid bezüglich unterschiedlicher Patientencharakteristika

Die diskutierten Risikofaktoren für eine MS-Erkrankung haben keine Konsequenz für die Therapie der Erkrankung. Wenn auch der Erkrankungsbeginn bei der Mehrzahl der Patienten im jungen Erwachsenenalter liegt, kann die MS in jedem Alter auftreten. Da Teriflunomid bislang nur für erwachsene Patienten zugelassen ist, ist die Anwendung auf diese Patientengruppe (Patienten ≥ 18 Jahre) beschränkt. Weitere einschränkende Faktoren gibt es nicht.

Zusammenfassung: Definition der Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommt (Zielpopulation)

Die Zielpopulation erstreckt sich auf erwachsene Patienten mit RRMS. Für Patienten mit SPMS oder PPMS und Kinder und Jugendliche ist Teriflunomid nicht zugelassen. Weitere einschränkende Faktoren gibt es nicht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

1948 definierte die WHO Gesundheit als Zustand vollständigen physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht lediglich als die Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechen [25]. Auf dieser seitdem nicht geänderten Definition basiert auch das Konzept der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ (health-related quality of life, HRQoL). Gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt die Relevanz der Quantität, aber zusätzlich auch der Qualität der verlebten Zeit [26]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant und damit auch für die Darstellung eines Nutzens und auch Zusatznutzens einer Intervention bedeutsam, der „insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [27] gezeigt werden soll.

Dementsprechend wird die Darstellung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung nach folgenden Aspekten gegliedert:

- Durch die Erkrankung verursachte Mortalität.
- Durch die Erkrankung verursachte Morbidität der Patienten.
- Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten.
- Vorhandene Möglichkeiten, die genannten Faktoren durch bereits etablierte Arzneimittel positiv zu beeinflussen.

3.2.2.1 Mortalität, Morbidität und Lebensqualität**3.2.2.1.1 Mortalität**

Multiple Sklerose ist eine potentiell tödliche Erkrankung, die jedoch nur in sehr seltenen Fällen von PPMS in kurzer Zeit zum Tod führt [11], die mittlere Zeit, die von Erkrankungsbeginn bis zum Tod vergeht, sind 30 bis 45 Jahre [22, 28, 29]. In der Regel ist die MS selbst nicht die Todesursache der Patienten [11], die Erkrankten sind aber durch spezifische Komplikationen, die sich aus der Immobilisierung und Inaktivierung ergeben, gefährdet [30]. Dies sind vor allem Dekubitus, Thrombosen/Lungenembolie,

Schluckstörungen/Aspiration, Infektionen der oberen Luftwege, Osteoporose, Gelenk- und Muskelkontrakturen, Inaktivitätsatrophie der Muskulatur, Harnwegsinfekte, Ernährungs- und Vitaminmangelzustände und Exsikkose [8].

Als Resultat ist die Lebenserwartung von MS-Patienten statistisch signifikant, im Schnitt um fünf bis zehn Jahre, verkürzt [4, 8, 22, 31]. Dieser Wert ist kongruent mit den Ergebnissen einer im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers angefertigten aktuellen Auswertung einer Stichprobe von 1,5 Millionen GKV-Versicherten, die eine Verkürzung der Lebensdauer um acht Jahre ergeben hat [16]. Dabei ist das Sterberisiko in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose nicht größer als bei der Durchschnittsbevölkerung, mit dem Fortschreiten der Erkrankung und der damit einhergehenden Behinderung steigt entsprechend auch das Mortalitätsrisiko [32, 33]. MS-Patienten haben ein höheres Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen und Atemwegserkrankungen zu sterben [31, 32, 34, 35].

3.2.2.1.2 Morbidität und Lebensqualität

Multiple Sklerose ist in der Regel keine unmittelbar tödlich verlaufende Erkrankung. Mit den chronisch lebensbegleitenden Behinderungen sind jedoch von Beginn an gravierende Einschränkungen der Lebensqualität verbunden [26]. Diese Beeinträchtigungen ergeben sich aus den körperlichen Behinderungen, die insbesondere die Mobilität einschränken, aber auch durch andere Symptome wie z. B. Blasenstörungen, Fatigue und kognitive Probleme. Aus diesen Gründen wird im Folgenden auf die gängigen Methoden zur Einteilung der Behinderung wie auch auf die häufigsten Symptome der MS eingegangen.

Die Lebensqualität der Patienten wird jedoch nicht nur durch krankheitsbedingte Veränderungen im Gesundheitszustand beeinträchtigt, sondern z. B. auch durch mit der Therapie verbundene Einschränkungen [26]. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist dieser Aspekt von so hoher Bedeutung, dass er bei der Bewertung einer Intervention nicht außer Acht gelassen werden sollte. Die Relevanz der therapiebedingten Einschränkungen wird unter 3.2.2.2 und 3.2.2.3 bei der Darstellung des therapeutischen Bedarfs ausführlicher erörtert.

Einteilung der Behinderung nach dem Expanded Disability Status Score

Die Behinderung von MS-Patienten wird standardmäßig mit dem EDSS-Score (EDSS = Expanded Disability Status Score) gemessen bzw. ausgedrückt [36], der in Praxis und Wissenschaft gut etabliert ist und acht verschiedene Funktionssysteme berücksichtigt. Zur Einteilung des Zustandes der Patienten in verschiedene Stufen der Behinderung werden primär die Einschränkung der Gehfähigkeit und die Notwendigkeit einer Gehhilfe herangezogen. Im Verlauf der Krankheit sind die Patienten immer weniger mobil. Beobachtet wird eine Zunahme der Einschränkung von leichten Gehstörungen (EDSS > 3,5) über die Notwendigkeit von Gehhilfen (EDSS > 5,5) und Rollstühlen (EDSS ≥ 7) bis hin zu Bettlägerigkeit (EDSS ≥ 8). Der Tod wird in diesem System mit EDSS = 10 ausgedrückt [4, 8].

Multiple Sclerosis Functional Composite

Neben dem EDSS [37] wird in der Praxis sowie in klinischen Studien auch der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) [38] zur ergänzenden Beurteilung der Behinderungsprogression herangezogen. Mit Hilfe des MSFC wird neben der Funktion der oberen Extremitäten und der Gehfähigkeit mit dem integrierten PASAT-3 (Paced auditory serial addition test) auch die kognitive Leistungsfähigkeit beurteilt.

Häufige Symptome der MS

Wie oben ausgeführt ist die Multiple Sklerose eine Erkrankung, bei der die Symptomatik sowohl in ihren körperlichen Manifestationen als auch in ihrem zeitlichen Verlauf sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Neben einer eingeschränkten Mobilität und Kognition äußert sich die Morbidität der MS-Patienten auch in Störungen der Sensitivität und anderer Funktionssysteme (s. Tabelle 3-3). Es existiert kein einzelnes Symptom, das als für MS spezifisch angesehen werden kann, es gibt jedoch eine Vielzahl charakteristischer Symptome, die entweder medikamentös oder durch andere Verfahren wie z. B. Physiotherapie, Psychotherapie oder Ergotherapie behandelt werden müssen.

Tabelle 3-3: Typische Symptome im Verlauf der Erkrankung und ihre Häufigkeit

Symptom	Häufigkeit (bezogen auf alle MS-Patienten)
Muskelschwäche	Keine nähere quantitative Angabe
Paresen	Eines der häufigsten Symptome bei Krankheitsbeginn
Spastik	Bis zu 70 %
Ataxie und Tremor	Tremor gilt als häufigste Bewegungsstörung bei MS-Patienten
Sehstörungen	Keine nähere quantitative Angabe
Kognitive Störungen	40 – 65 %
Fatigue	60 – 90 %
Depression	14 – 38 %
Schmerzen und Sensibilitätsstörungen	Sehr häufig
Einschränkungen der Blasenfunktion	32 – 97 %
Einschränkungen der Darmfunktion	Keine nähere quantitative Angabe
Störungen der Sexualfunktion	Bis zu 80 %
Schluckstörungen	Keine nähere quantitative Angabe
Sprechstörungen	Ca. 40 %

Quelle: Modifiziert nach [4, 14, 15, 39]

Jedes dieser Symptome hat das Potenzial, die Lebensqualität der Patienten erheblich zu beeinträchtigen. Die Einschränkung der Lebensqualität durch einen Verlust von Mobilität und Koordinationsfähigkeit sowie durch Schmerzen ist auch für Außenstehende sehr offensichtlich. Jedoch fühlen sich die MS-Patienten auch durch andere Symptome wie z. B. Fatigue und Blasenstörungen (Schmerzen, Inkontinenz, Harnwegsinfekte) in extremem Ausmaß beeinträchtigt [39], da diese Symptome beträchtliche Konsequenzen für das Sozialleben haben. Ähnliches gilt für Depressionen und andere psychische Erkrankungen, die die Lebensqualität der Patienten selbst und auch die ihres beruflichen und sozialen Umfeldes (Partnerschaften, Familien) reduzieren können [40].

Ökonomische Auswirkungen der Erkrankung

Neben der enormen Einschränkung der Lebensqualität ist eine weitere Konsequenz der Behinderung eine zunehmende ökonomische Belastung, sowohl für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft als auch für die Patienten selbst [41]. Die finanzielle Belastung hat nur indirekt eine Auswirkung auf die Lebensqualität der Menschen, ist im vorliegenden Krankheitsbild aber von besonderer Bedeutung und wird hier kurz dargestellt, um anzudeuten, um welche weiteren Dimensionen es bei der Behandlung der Krankheit geht.

Durch die Erkrankung entstehen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) direkte Kosten z. B. für Pharmakotherapie, Krankenhausaufenthalte, Pflege und Krankengeld [41]. So betragen die durchschnittlichen jährlichen Kosten für immunmodulatorische Arzneimittel (IMA) 14.929 Euro pro Patient für 2009 und bereits 15.780 Euro pro Patient für 2010 [42]. Hinzu kommen noch durchschnittlich 272 Euro (2009) bzw. 256 Euro (2010) pro Patient und Jahr für die symptomatische Arzneimitteltherapie der MS und 39 bis 189 € für Arzneimittel zur Therapie der Nebenwirkungen der immunmodulatorischen Behandlung [42].

Derzeit beträgt der Risikozuschlag, der die durchschnittlichen Mehrkosten eines MS-Patienten abbildet und den eine Krankenkasse deswegen für einen MS-Patienten 2013 aus dem Gesundheitsfonds erhält, 13.244 € für Patienten mit Dauermedikation und 2.849 € für Patienten ohne Dauermedikation [43].

Darüber hinaus entstehen der Gesellschaft indirekte Kosten z. B. durch Verlust der Erwerbsfähigkeit aufgrund von Behinderung, Invalidität und Frühverrentung [41]. Konkret waren im Jahr 2009 ca. 20 % der MS-Patienten in Deutschland über das ganze Jahr erwerbsunfähig [16]. Die Wahrscheinlichkeit, erwerbsunfähig zu werden, steigt mit der Dauer der Erkrankung an, so sind nach einer Krankheitsdauer von 13 Jahren nur noch ca. 30 % der Patienten in Vollzeit berufstätig und 40 % beziehen eine Erwerbsminderungsrente [41].

Die Patienten sind durch Zuzahlungen und den Verlust der Erwerbsfähigkeit finanziell stark belastet und tragen zudem einen großen Teil der nichtmedikamentösen direkten Kosten (ca. 60 %) selbst. Diese Kosten betreffen z. B. informelle Pflege oder den Umbau von Haus bzw. die Umrüstung des Autos [17].

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Faktoren berechneten Kobelt et al. auf Basis von Daten zu 2.973 deutschen MS-Patienten, dass 2005 für einen MS-Patienten in Deutschland durch die medizinische Versorgung und die Minderung oder den Verlust der Erwerbsfähigkeit der Gesellschaft Kosten in Höhe von durchschnittlich etwa 40.000 € im Jahr entstanden sind [17], eine neuere Publikation von Reese et al. (2011) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis [44].

Dieser Abschnitt soll einen groben Einblick in das Ausmaß der ökonomischen Belastung geben, die den Patienten, der Sozialversicherung und der Gesellschaft insgesamt durch die Erkrankung entsteht; eine dezidierte Abbildung dieser Kosten ist nicht Aufgabe des Nutzendossiers und die Ausführung soll deswegen an dieser Stelle nicht vertieft werden.

3.2.2.2 Derzeit etablierte Therapieansätze zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose ist eine bisher unheilbare chronische Erkrankung, mit der die Betroffenen im Schnitt 30 bis 45 Jahre [22, 28, 29] leben müssen. Daher ist der wichtigste ungedeckte therapeutische Bedarf und auch der größte Wunsch der Patienten, dass man sie von der Krankheit heilen kann [45]. Dieser therapeutische Bedarf kann jedoch nach dem heutigen Stand der medizinischen Forschung nicht gedeckt werden, so dass lediglich folgende Therapieansätze in der Behandlung der MS realisiert werden können:

- Krankheitsverlaufsmodifizierende Therapie
- Therapie des akuten Schubes
- Symptomatische Therapie
- Behandlung der emotionalen und sozialen Konsequenzen von Schüben und Behinderung [41].

Die krankheitsmodifizierende Therapie greift in die Pathogenese der MS ein, reduziert die Anzahl der Schübe und verlangsamt die Progression der Erkrankung. Da Teriflunomid (AUBAGIO®) ausschließlich zur krankheitsmodifizierenden Therapie zugelassen ist, soll im Folgenden nur auf diesen Bereich eingegangen werden.

Die aktuelle für Deutschland relevante evidenzbasierte Therapieleitlinie der DGN/KKNMS [15] empfiehlt nach Diagnosestellung eine frühzeitige Behandlung mit verlaufsmodifizierenden Medikamenten. Des Weiteren wird in diesem Bereich unterschieden zwischen Wirkstoffen, die zur Basistherapie empfohlen werden, und solchen, die für schwere Fälle und bei Therapieversagen der Basistherapie im Sinne einer Eskalationstherapie eingesetzt werden.

Basistherapie

Die derzeit als Basistherapeutika empfohlenen Wirkstoffe Interferon beta und Glatirameracetat werden parenteral verabreicht. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen zu Reaktionen an den Injektionsstellen, wie z. B.

Entzündungen, Schmerzen, Schwellungen und Nekrosen [46-50], die ihrerseits negative Auswirkungen auf Compliance und Langzeitadhärenz der Patienten haben [51, 52]. Neben diesen von der Art der Applikation abhängigen Nebenwirkungen können unter beiden Wirkstoffen weitere substanzspezifische Nebenwirkungen auftreten, die Compliance und Therapieadhärenz des Patienten beeinflussen können [46-51, 53].

Eskalationstherapie

Als Wirkstoffe in der Eskalationstherapie werden als erste Wahl Fingolimod und Natalizumab empfohlen, als zweite Wahl Mitoxantron. MS-Therapeutika wie Natalizumab oder Mitoxantron senken zwar die Schubrate besser als die Basistherapeutika, sind aber mit dem Risiko gravierender lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, wie z. B. progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie [47], Leukämie oder kardiovaskulären Risiken [54] verbunden und haben damit ein schlechteres Nutzen-Risiko-Verhältnis. Das seit März 2011 zugelassene Fingolimod (Gilenya®) ist durch seine orale Bioverfügbarkeit (Einnahme als Kapsel) eine Innovation auf dem Gebiet der MS-Therapie. Jedoch birgt auch Fingolimod einige Risiken, vor allem ein erhöhtes Infektionsrisiko und das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, was im Jahr 2012 zur Versendung zweier Rote-Hand-Briefe geführt hat [55, 56]. Diese Risiken lassen den wirklichen Nutzen für die Patienten derzeit noch schwer abschätzen, was sich in der Zulassungsentscheidung der EMA [57], in der Entscheidung des G-BA vom 29.03.2012 (Befristung des Beschlusses) [58], dem Beschluss vom 21.06.2012 des G-BA (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) [59] und den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (Beschränkung auf Eskalationstherapie) [15] widerspiegelt.

3.2.2.3 Therapeutischer Bedarf in der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS

Die dargestellten Auswirkungen der MS in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität der betroffenen Patienten zeigen, dass es im Bereich der krankheitsmodifizierenden Therapie der MS einen hohen Bedarf an wirksamen Medikamenten gibt, die gleichzeitig auch gut verträglich sind und ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen, so dass sie die Lebensqualität nicht zusätzlich beeinträchtigen.

Hinsichtlich der Wirksamkeit, der Verträglichkeit, der Applikationsform und des Nebenwirkungsprofils sind alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen mit einem oder mehreren patientenrelevanten Nachteilen verbunden. Aufgrund dieser Tatsache kann folgender therapeutischer Bedarf identifiziert werden:

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

Zu 1: Arzneimittel mit besserer Wirksamkeit

Wie oben ausgeführt ist das oberste Therapieziel die Heilung von der Erkrankung. Dieses Ziel wird von keinem der bereits etablierten Wirkstoffe erreicht, so dass eine bessere Wirksamkeit als ein wichtiger ungedeckter Bedarf identifiziert werden muss. Dieser Bedarf wird auch von Teriflunomid nicht gedeckt, der neue Wirkstoff ist in seiner Effektivität mit den etablierten Basistherapien vergleichbar.

Zu 2: Arzneimittel mit geringem Risiko letaler Nebenwirkungen

Die etablierten Basistherapeutika, die Interferon beta-Präparate und Glatirameracetat, sind nicht mit einem erhöhten Risiko tödlicher Ereignisse verbunden, worauf ihre breite Anwendung und Einstufung als Basistherapeutika beruht.

Andere Wirkstoffe sind aufgrund des Risikos einer letalen Nebenwirkung in der Zulassung beschränkt und in den Leitlinienempfehlungen als Eskalationstherapie eingestuft [15, 47, 54, 57]. Bei den nur eingeschränkt zugelassenen krankheitsmodifizierenden MS-Wirkstoffen handelt es sich (in unterschiedlichen Abstufungen und mit unterschiedlicher Begründung der Einstufung) um Fingolimod, Natalizumab und Mitoxantron.

Teriflunomid hat ein sehr umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm durchlaufen. Aus den vorhandenen Daten lässt sich kein erhöhtes Risiko einer letalen Nebenwirkung ableiten.

Zu 3: Arzneimittel mit guter Verträglichkeit

Abgesehen von dem Risiko schwerer und sogar potenziell tödlicher Nebenwirkungen haben in der MS-Therapie auch weniger gravierende Nebenwirkungen einen hohen Stellenwert. Vergleichbar mit der Therapie des Bluthochdrucks oder des Diabetes mellitus sind die unmittelbaren Effekte einer MS-Therapie für den Patienten nicht spürbar, da es in der Regel nicht um eine Besserung der klinischen Symptomatik, sondern um das Hinauszögern von zukünftigen Ereignissen (z. B. Schübe oder Behinderungsprogression) geht. Daraus können sich Probleme bezüglich der Compliance und Langzeitadhärenz des Patienten ergeben. In diesem Sinne kann ein Wirkstoff, der in klinischen Studien Schubrate und Behinderungsprogression in gleichem Maße reduziert wie eine etablierte Therapie, aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, für die Therapie der schubförmigen MS vorteilhaft sein. Die Therapie mit Interferon beta-Präparaten und Glatirameracetat geht sehr häufig mit Nebenwirkungen wie grippeähnlichen Symptomen und/oder Reaktionen an der Injektionsstelle einher. Diese Nebenwirkungen haben bei einer Dauertherapie gravierende Folgen und können den Therapieerfolg gefährden, wenn die Patienten das Medikament deswegen unregelmäßig anwenden oder absetzen [60].

Die Bedeutung des Faktors Verträglichkeit für die Therapieadhärenz und damit den Erfolg der Therapie verstärkt sich mit der Dauer, über die ein Medikament notwendigerweise eingenommen werden muss. Die 2012 erschienene evidenzbasierte Therapieleitlinie der DGN/KKNMS empfiehlt eine frühzeitige Therapie mit Basistherapeutika als neues Paradigma, da dadurch die Progression der MS am effektivsten aufgehalten werden kann [15].

Es muss also gewährleistet sein, dass die Patienten das Medikament tatsächlich frühzeitig und dann über Jahre und Jahrzehnte im Alltag anwenden. Teriflunomid wird von den Patienten im Allgemeinen gut vertragen, muss nicht injiziert werden und führt auch nicht zu grippeähnlichen Symptomen (s. Auswertungen in Modul 4). Damit deckt Teriflunomid einen wichtigen bisher unerfüllten medizinischen Bedarf in der MS-Therapie.

Zu 4: Arzneimittel mit anwenderfreundlicher Applikationsform

Die derzeit als Basistherapeutika empfohlenen Wirkstoffe Interferon beta und Glatirameracetat werden parenteral verabreicht. Die Wirkstoffe werden von den Patienten selbst entweder intramuskulär oder subkutan gespritzt, was verschiedene Schwierigkeiten mit sich bringen kann:

- Patienten mit fortgeschrittener Behinderung und motorischen Einschränkungen sind bei der Medikation auf Hilfe von Angehörigen oder Pflegepersonal angewiesen.
- Einige Patienten kostet die Selbstinjektion große Überwindung („Spritzenphobie“).
- Trotz Verbesserungen der Spritzhilfen ist eine Injektion häufig mit lokalen Nebenwirkungen verbunden. Diese umfassen Hautrötungen, Entzündungen, Verhärtungen, Juckreiz, Schwellungen, Nekrosen, Lipodystrophien und Schmerzen [46-50].
- Bei subjektiv wenig wahrnehmbarer Wirksamkeit ist es in der Dauertherapie für die Patienten oft schwierig, diese Unannehmlichkeiten in Kauf zu nehmen, und es tritt eine sogenannte „Injektionsmüdigkeit“ ein. Die unter Glatirameracetat und Interferon beta auftretenden lokalen Injektionsreaktionen gehören gemeinsam mit den bei Interferon-beta sehr häufig auftretenden grippeähnlichen Symptomen zu den häufigsten nebenwirkungsbedingten Gründen für einen Therapieabbruch oder -wechsel [51, 61].

Ein wirksames und verträgliches Arzneimittel, das oral verabreicht werden kann, stellt im Bereich der MS-Therapie eine patientenrelevante Innovation dar. Diese Einschätzung teilt auch das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in seiner Bewertung zu Fingolimod: „The Committee accepted that fingolimod is a valuable new therapy and that its oral formulation represents innovation in the treatment of multiple sclerosis“ [62].

Teriflunomid wird oral (einmal täglich eine Filmtablette) verabreicht und deckt damit einen für die Patienten sehr relevanten Bedarf (anwenderfreundliche Applikationsform) im Bereich der MS-Therapie.

3.2.2.4 Fazit: Therapeutischer Bedarf, der durch Teriflunomid gedeckt wird

Teriflunomid deckt in weiten Teilen den therapeutischen Bedarf, der innerhalb der Erkrankung besteht (s. Tabelle 3-4) und von Arzneimitteln gedeckt werden kann. In Bezug

auf die anwenderfreundliche Applikationsform und das günstige Nebenwirkungsprofil zeigt Teriflunomid patientenrelevante Vorteile gegenüber den etablierten Therapien.

Tabelle 3-4: Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Teriflunomid

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

3.2.3.1 Inzidenz

Der „Atlas MS“ der WHO gibt für die weltweite jährliche Inzidenz der Erkrankung einen mittleren Wert von 2,5 per 100.000 an [63], für Europa wird mit 4,3 pro 100.000 ein deutlich höherer Wert geschätzt [64]. Die aktuelle Therapieleitlinie der DGN/KKNMS gibt die jährliche Inzidenz der Erkrankung für Deutschland mit 3,5 bis 5 pro 100.000 an [15].

Die im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers angefertigte aktuelle Auswertung einer Stichprobe von 1,5 Millionen GKV-Versicherten ergibt für das Jahr 2010 eine Inzidenz von 13 pro 100.000 [16], ein Wert, der deutlich höher liegt als die in der Literatur berichteten Neuerkrankungsraten. Auf dieser Grundlage ist es als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass die Inzidenz in dem Bereich zwischen 3 und 13 pro 100.000 liegt. Das entspricht bei einer Bevölkerungszahl von 80,3 Millionen [65] in Deutschland einer Anzahl von ungefähr 2400 bis 10 400 Neuerkrankungen pro Jahr.

3.2.3.2 Prävalenz

3.2.3.2.1 Prävalenz der Multiplen Sklerose in der Bevölkerungsgruppe der GKV-Versicherten

Durch die Einführung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) in der GKV im Jahr 2009 ist es möglich, die Prävalenz einer Erkrankung, die im Risikostrukturausgleich gesondert in einer sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) berücksichtigt wird, sehr viel genauer anzugeben als z. B. durch Arztbefragungen und Hochrechnungen.

Zwar werden die Daten zum Morbi-RSA vom Bundesversicherungsamt (BVA) nicht erhoben, um aus medizinischer Sicht die Prävalenz von Krankheiten zu ermitteln, aber mit ihrer Hilfe wird eine valide Datengrundlage geschaffen, um die jährlichen finanziellen Zuweisungen der Krankenkassen aus dem Gesundheitsfonds abschließend zu ermitteln. Auch wenn also monetäre Verteilungsaspekte ihr Zweck sind, ist diese Datenbasis aus folgenden Gründen doch geeignet, die Prävalenz von MS-Patienten zu bestimmen:

- Die Daten entsprechen einer Vollerhebung aller Versicherten der GKV; das Problem der Hochrechnung von Stichprobenergebnissen entfällt.
- Die Daten enthalten keine Angaben über PKV-Versicherte. Die erfasste Population entspricht also exakt der Grundmenge, aus der die Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Teriflunomid in Frage kommt (GKV-Zielpopulation), zu bestimmen sind.
- Die Daten werden jährlich, für den Zeitraum eines kompletten Kalenderjahres, erhoben, sie bilden also ein ausreichend großes Zeitfenster ab.
- Die Kriterien, wann ein Versicherter als MS-Patient gezählt wird (Zwei Diagnosen und die eingelösten Rezepte von mindestens 183 DDDs eines indikationsspezifischen Arzneimittels aus der ATC-Aufgreifkriterienliste der entsprechenden HMGs), sind transparent und einheitlich für alle Kassen (die Datenerhebung ist technisch nur mit Software möglich, die das BVA zertifiziert hat).
- Die Daten zählen nur „wirkliche“ MS-Patienten, denn sie berücksichtigen ausschließlich gesicherte ambulante Diagnosen (keine Verdachts- und ungesicherten Diagnosen) und die gesicherte MS-Diagnose muss mindestens in zwei Behandlungsquartalen vom Arzt gestellt und dokumentiert werden.
- Die Daten berücksichtigen im Krankheitsbild MS weder Krankenhausfälle noch Medikationsmuster. Das ist hier sachgerecht, denn das Krankheitsbild MS manifestiert sich nicht über stationäre Behandlung oder Hospitalisierung und bedarf zu seiner Absicherung keiner spezifischen dauerhaften Medikationsmuster.

Multiple Sklerose ist zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der HMG mit der Nummer 072 (HMG072) erfasst. Die Daten für das RSA-Ausgleichsjahr 2011 sind bereits vom BVA abschließend ausgewertet und die Ergebnisse im zugehörigem Jahresausgleichsbescheid des Amtes veröffentlicht worden [66]

In der Datenerhebung sind insgesamt 69.122.069 GKV-Versicherte erfasst, von denen 182.136 der HMG072 zugeordnet sind. Diese 182.136 Patienten entsprechen einem Anteil von 0,26 % oder einer Prävalenz von 260 Patienten pro 100.000 Versicherte.

Tabelle 3-5: Prävalenz berechnet aus den veröffentlichten Daten für den RSA-Jahresausgleich des Bundesversicherungsamtes (2011)¹

Anzahl GKV-Versicherte in der Datenerhebung	69.122.069 ^{b)} [66]
Patienten der Gruppe HMG072^{a)}	182.136 ^{b)} [66]
Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Erkrankung der HMG072 an der Gesamtzahl der GKV-Versicherten	0,26 %
Prävalenz der Erkrankungen der HMG072 in der Bevölkerungsgruppe der GKV-Versicherten	260 pro 100.000

^{a)} HMG072: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

^{b)} Berechnet mit der vereinfachenden Annahme, dass die Anzahl der Versicherten der Anzahl Versichertentage/365 entspricht.

Die ermittelte Prävalenz von 260 pro 100.000 entspricht nicht der „reinen“ Prävalenz der Erkrankung Multiple Sklerose, da die Morbiditätsgruppe mehrere unterschiedliche Erkrankungen zusammenfasst. Die HMG072 umfasst folgende Diagnosen:

- ICD-10-GM Kategorie G35 (Multiple Sklerose [Encephalitis disseminata])
- ICD-10-GM Kategorie G36 (Sonstige akute Demyelinisation)
- ICD-10-GM Kategorie G37 (Sonstige demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems)

Eine Differenzierung der Ergebnisse nach den angegebenen Krankheitsbildern lässt sich den veröffentlichten Daten des BVA nicht entnehmen.

Auf individuelle Nachfrage lieferte das BVA am 21.03.2012 die Information, dass, berechnet aus der 7 %-Stichprobe des Ausgleichsjahres 2010, die Prävalenz der Erkrankungen, die in die Kategorie G35 fallen, um 0,01 Prozentpunkte niedriger liegt als die Gesamtprävalenz der Erkrankungen der HMG072, also 0,24 % (statt 0,25 %) beträgt [16]. Dementsprechend haben 96 % der Patienten der HMG072 eine G35-Diagnose. Für das Jahr 2011 wird ein entsprechender Anteil der Erkrankungen mit den ICD-10-GM-Kategorien G35 und G36 angenommen.

¹ Die Auswertung des Versicherungsjahres 2012 liegt derzeit (02.09.2013) noch nicht vor. In den aktuellen Auswertungen der Risikogruppenanteile der einzelnen Quartale des Jahres 2012 (Q1 bis Q4) und 2013 (Q1 und Q2) liegen die entsprechenden Patientenzahlen (ab 2012 aufgeteilt in die Risikogruppen HMG072 (ohne Dauermedikation) und HMG234 (mit Dauermedikation) bei Werten zwischen 179 848 und 189 490, der Wert des Jahres 2011 befindet sich innerhalb dieser Spanne, so dass die aktuelleren Daten keinen Grund darstellen, diesen Wert zu hinterfragen.

Tabelle 3-6: Um die Zahl sonstiger HMG072-Erkrankungen korrigierte Prävalenz nach angeforderten Daten des Bundesversicherungsamtes (2011)

Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Erkrankung der HMG072 an der Gesamtzahl der GKV-Versicherten	0,26 %
Prozentualer Anteil der MS-Patienten (G35) an der Gesamtzahl der GKV-Patienten (ohne G36 und G37)	0,25 %
Prävalenz der Erkrankung in Deutschland	250 pro 100.000
Patienten der Gruppe HMG072^{a)}	182.136 ^{b)} [66]
Anzahl MS-Patienten	174.851 ^{c)}

^{a)} HMG072: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

^{b)} Berechnet mit der vereinfachenden Annahme, dass die Anzahl der Köpfe der Anzahl Versichertentage/365 entspricht.

^{c)} Berechnet aus der Anzahl von 182.136 Patienten der HMG072 des Jahres 2011 abzüglich der Zahl der Patienten mit Erkrankungen der ICD-Kategorien G36 und G37.

3.2.3.2.2 Darstellung der Prävalenz unter Berücksichtigung alters- oder geschlechts-spezifischer Unterschiede

Die schubförmige MS manifestiert sich in der Regel im jungen Erwachsenenalter zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr. Dies spiegelt sich in der Darstellung der Prävalenz in Abhängigkeit vom Alter wider, die sich auf die im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers erfolgten Auswertung von Krankenkassen-Routinedaten stützt [16]. Die MS tritt nicht über alle Altersstufen gleich verteilt auf. In jungen Lebensjahren ist die Krankheit sehr selten und über dem 60. Lebensjahr ist der Anteil der entsprechenden Altersgruppe an der Gesamtstichprobe bzw. an der Gruppe der MS-Patienten nahezu gleich groß. Ein auffälliger Unterschied ergibt sich in der Gruppe der 30- bis 60-jährigen, die besonders häufig von der Erkrankung betroffen sind; 72 % aller MS-Patienten gehören zu dieser Altersgruppe.

Abbildung 3-1: Altersverteilung in der Gesamtstichprobe und entsprechende Altersverteilung der MS-Patienten in der im Auftrag vom pU angefertigten Analyse (2009) [16]

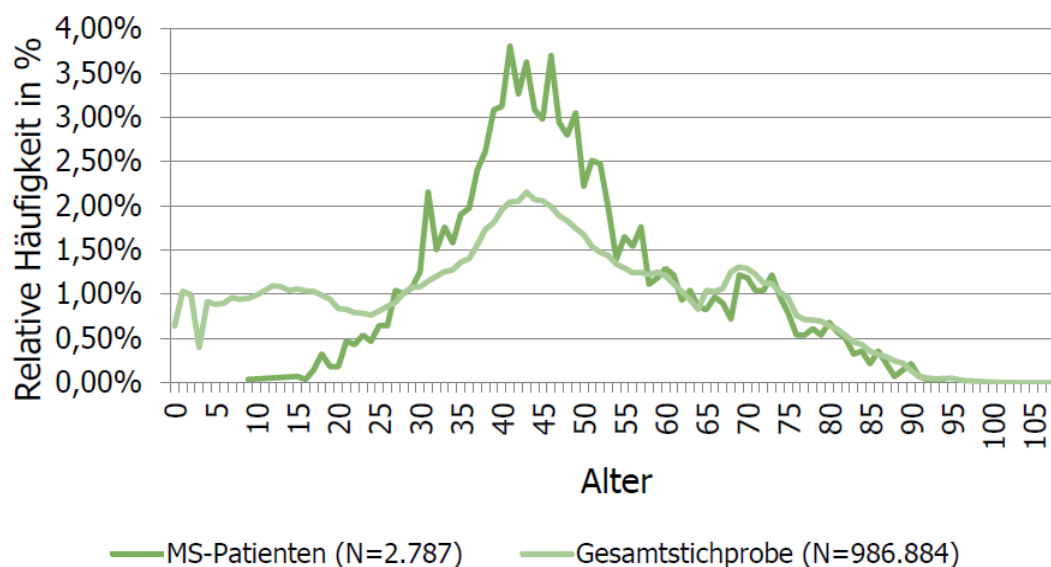


Tabelle 3-7: Prävalenz der MS-Erkrankung unter Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede

Prävalenz der Erkrankung in Deutschland (gesamt)^{a)}	250 pro 100.000
Altersspezifische Unterschiede	
Prävalenz, Patienten zwischen 30 und 60 Jahren (72 %)	180 pro 100.000
Geschlechtsspezifische Unterschiede	
Prävalenz, weibliche MS-Patienten (70 %) ^{b)}	175 pro 100.000
Prävalenz, männliche MS-Patienten (30 %) ^{b)}	75 pro 100.000

^{a)} Siehe Tabelle 3-6.

^{b)} Siehe Kapitel 3.2.1.3.

Im Folgenden wird auf alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede nicht weiter eingegangen, da diese für die Therapie der MS keine Rolle spielen. Lediglich die Einschränkung auf erwachsene Patienten muss bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation Berücksichtigung finden (s. Abschnitt 3.2.3.3).

3.2.3.2.3 Darstellung der Prävalenz unter Berücksichtigung krankheitsspezifischer Unterschiede

Für die Therapie mit Teriflunomid ist die Berücksichtigung der Verlaufsform der Erkrankung maßgeblich von Bedeutung, da Teriflunomid nur für Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen ist. Der Anteil der Patienten mit dieser Verlaufsform wird dem deutschen MS-Register entnommen. Das deutsche MS-Register wurde 2001 von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) ins Leben gerufen,

um Daten über die Verteilung der verschiedenen MS-Typen in Deutschland, über die Erwerbsfähigkeit der Patienten und ihre Versorgung zu erhalten [14].

Tabelle 3-8: Prävalenz der MS-Erkrankung unter Berücksichtigung krankheitsspezifischer Unterschiede

Prävalenz der Erkrankung in Deutschland (gesamt)^{a)}	250 pro 100.000
Krankheitsspezifische Unterschiede^{b)}	
RRMS (57 %)	143 pro 100.000

^{a)} Vgl. Tabelle 3-6.

^{b)} Entsprechend den Daten des MS-Registers [18].

3.2.3.2.4 Prävalenz der Multiplen Sklerose in der Gesamtbevölkerung

Aus den Daten des Bundesversicherungsamtes von 2011, die sich auf die gesamte Anzahl an MS-Patienten in der GKV beziehen, lässt sich eine Prävalenz der Erkrankung von 250 pro 100.000 errechnen. Bei einer Gesamtbevölkerung von etwa 80.300.000 Menschen [65] und einer Gesamtzahl GKV-Versicherter in Deutschland von 69 637 000 [67], wie sie den Informationen des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit für das Jahr 2011 zu entnehmen sind, haben die GKV-Versicherten einen Anteil von 86,7 % an der Gesamtbevölkerung. Bei diesem hohen Anteil ist davon auszugehen, dass sich die Prävalenz in der Bevölkerungsgruppe der GKV-Versicherten nicht maßgeblich von der Gesamtprävalenz der MS in Deutschland unterscheidet. Abweichungen könnten sich jedoch dadurch ergeben, dass die Erkrankung mehr Frauen als Männer betrifft und gerade Personen in einem mittleren Alter betroffen sind, die ohne die Erkrankung bei entsprechendem Einkommen in die PKV hätten wechseln können. Somit ist die Gesamtprävalenz in Deutschland wahrscheinlich etwas niedriger als die Prävalenz in der Gruppe der GKV-Versicherten. Auf eine gesonderte Einschätzung des Einflusses dieser Faktoren wird an dieser Stelle verzichtet, weil die im Rahmen des Dossiers zu betrachtende Zielpopulation nur Patienten sind, die in der GKV versichert sind, und für diese Population geeignete Daten vorliegen.

3.2.3.2.5 Diskussion weiterer Quellen, die eine Angabe zur Prävalenz der MS in Deutschland enthalten

Angaben zur Prävalenz der MS in Deutschland, wie sie z. B. in einem Fachbuch [68], in der aktuellen evidenzbasierten Therapieleitlinie der DGN/KKNMS [15] sowie im „Atlas MS“ der WHO (aus dem Jahr 2008) [63] zu finden sind, bezogen sich bisher alle auf eine im Jahre 1997 durchgeführte Querschnittserhebung [69], die einen Wert von 149 pro 100.000 ermittelte. Dies entspricht ungefähr 122.000 Erkrankten in Deutschland. Aufgrund von methodischen Einschränkungen der Studie (Hochrechnung anhand einer Befragung verschiedener Arztgruppen aus dem Jahre 1997 mit einer Rücklaufquote von 18,5 % (Neurologen) bzw. 36,1 % (Krankenhäuser)) kann dieser damals ermittelte Wert lediglich als Anhaltspunkte gewertet werden.

Fazit: Die aktuell für den Risikostrukturausgleich erhobenen Daten sind sowohl hinsichtlich der Aktualität als auch bezüglich des Umfangs von deutlich besserer Qualität als Angaben, die sich in der Literatur finden, so dass die abgeleitete Prävalenz von 250 pro 100.000 als verlässlicher Wert anzusehen ist.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auswertungen der Morbi-RSA-Daten für die letzten Jahre zeigen eine leichte Steigerung der Prävalenz in den Jahren 2008 bis 2011 [16, 66, 70]. Dies leitet sich jedoch nicht notwendigerweise aus einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit ab, sondern kann die folgenden Gründe haben:

- verbesserte MS-Diagnosekriterien, die eine frühere Diagnose ermöglichen,
- stringenter Kodierung der Diagnose in den ärztlichen Praxen.

Für die 2010 in ihrer überarbeiteten Fassung veröffentlichten Diagnosekriterien [71] werden für die nächsten Jahre keine wesentlichen Änderungen erwartet. Auch die stringenter Kodierung im Rahmen des Morbi-RSA ist inzwischen so weit etabliert, dass in nächster Zeit nicht mit wesentlichen Änderungen zu rechnen ist. Somit dürfte sich die Zahl der diagnostizierten Erkrankungen nicht mehr aus mit der Diagnose oder der Erhebung zusammenhängenden Gründen steigern.

Obwohl sich auch in der Literatur Hinweise auf eine Steigerung der Prävalenz der MS finden [72], bleibt unklar, inwieweit dies auf die Fortschritte in der Diagnose der Erkrankung zurückzuführen ist oder ob dem eine tatsächliche Steigerung der Patientenzahl zugrunde liegt. Des Weiteren ergibt sich aus den Daten keine Grundlage für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag. Für eine Steigerung der Zahl der tatsächlichen Erkrankungen gibt es keinen belastbaren medizinischen Hintergrund: Aus den in Abschnitt 3.2.1.3 aufgeführten Morbiditätsrisiken für MS lässt sich kein steigendes Risiko für die Erkrankung ableiten, so dass für die nächsten fünf Jahre eine annähernd gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen wird. Eine mögliche wirkliche Zunahme der Prävalenz der MS in Deutschland wird sich über längere Zeiträume unter Fortführung des Morbi-RSA zeigen, wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers jedoch nicht angenommen.

Tabelle 3-9: Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz der MS in Deutschland

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Prävalenz	250 pro 100.000	250 pro 100.000	250 pro 100.000	250 pro 100.000	250 pro 100.000	250 pro 100.000

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (d. h. erwachsene Patienten mit RRMS)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	85.000 – 105.000

Die Herleitung der in Tabelle 3-10 angegebenen Größe der Zielpopulation erfolgt in dem folgenden Abschnitt 3.2.3.3.

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

Wie oben angegeben stützt sich die Berechnung der Prävalenz der MS in Deutschland auf die Daten aus dem Morbi-RSA [66], die bereits die Bevölkerungsgruppe der GKV-Patienten erfasst. Eine Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten aus epidemiologischen Daten der Gesamtbevölkerung ist deswegen nicht notwendig. Für die Berechnung des Patientenanteils, für den gemäß Zulassung die Behandlung mit Teriflunomid in Frage kommt (unter Berücksichtigung der Verlaufsform der Erkrankung und des Alters der Patienten), wurden des Weiteren Daten des MS-Registers [14] und eine im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführte Auswertung der Daten von 1,5 Millionen GKV-Versicherten herangezogen [16].

3.2.3.3 Größe der Zielpopulation (erwachsene GKV-Patienten mit RRMS)

2011 gab es unter den GKV-Patienten 182.136 Patienten der HMG072. Abzüglich der Zahl der Patienten, deren Erkrankungen unter die ICD-10-GM-Kategorien G36 und G37 fallen, ist damit von ungefähr 174.851 MS-Patienten unter den GKV-Versicherten auszugehen (s. Tabelle 3-6).

Die Zulassung von Teriflunomid bezieht sich jedoch nicht auf die Behandlung aller Formen der Erkrankung, sondern auf erwachsene Patienten, die an schubförmig-remittierender MS (RRMS) leiden. Dementsprechend müssen bei der Berechnung der Größe der Zielpopulation das Alter der Patienten (≥ 18 Jahre) und die Verlaufsform der Erkrankung (RRMS) berücksichtigt werden.

3.2.3.3.1 Einschränkung auf die Altersgruppe (erwachsene Patienten)

Erwachsene MS-Patienten sind alle Patienten ab 18 Jahren, die an MS leiden. Die Krankheit manifestiert sich zumeist im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt. Die Prävalenz der pädiatrischen MS ist wenig untersucht. Die im Auftrag des pharmazeutischen Unternehmers ausgewertete Stichprobe von GKV-Daten lässt Rückschlüsse auf den Anteil der unter 18-jährigen zu. In dieser Stichprobe von 2009 sind 17 % der insgesamt ausgewerteten 986.884

Versicherten, aber lediglich 0,29 % der darin enthaltenen 2.787 MS-Patienten unter 18 Jahre alt [16]. Da es sich um eine geringe Anzahl an Patienten handelt, kann der Fehler entsprechend groß sein. In der Literatur wird der Anteil der Patienten, bei denen die Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr beginnt, auf 3 bis 5 %, geschätzt [73]. Demnach könnte der Wert von 0,29 % ein wenig niedrig gegriffen sein. Um den entsprechenden Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird ein Wert von 3 % angenommen. Das bedeutet, dass für 97 % der MS-Patienten entsprechend ihrem Alter eine Behandlung mit Teriflunomid in Frage kommt. Bezogen auf die 174.851 MS-Patienten, die für das Jahr 2011 ermittelt wurden, ergibt sich damit eine Zahl von 169.605 erwachsenen MS-Patienten.

3.2.3.3.2 Einschränkung bezüglich der Verlaufsform der Erkrankung (schubförmig-remittierende MS)

Für die Verteilung der verschiedenen Krankheitsformen (RRMS, SPMS, PPMS) werden die im Auftrag der Sanofi-Aventis groupe ausgewerteten Diagnosedaten (ambulant) der Krankenkassen als nicht ausreichend verlässlich angesehen. Die eindeutige Diagnose einer MS-Verlaufsform ist im klinischen Alltag nicht leicht. Tatsächlich hat die genaue Analyse von Krankenkassendaten ergeben, dass es einen hohen Prozentsatz an unspezifischen MS-Diagnosen, Mischdiagnosen und korrigierten Diagnosen im ambulanten Bereich gibt [16].

Aus diesem Grund werden zur Bestimmung der Verteilung der Verlaufsformen die Daten des Deutschen MS-Registers herangezogen. Die an dem Projekt teilnehmenden Zentren sind zu einem großen Teil spezialisierte Praxen, was eine qualitativ hochwertige Diagnosestellung wahrscheinlich macht [18]. Bis März 2009 konnten die Daten von 8.695 Patienten ausgewertet werden. Demnach leiden 57 % der Patienten an der schubförmig-remittierenden Variante der Erkrankung [18], für deren Behandlung Teriflunomid zugelassen ist. Bezogen auf die ermittelte Population von MS-Kranken von 174.851, von denen 169.605 erwachsen sind, bedeutet dies, dass die Zielpopulation insgesamt eine Größe von 96.675 Patienten hat (s. Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Größe der Zielpopulation für 14 mg Teriflunomid, maßgeblich basierend auf Daten des Morbi-RSA sowie des MS-Registers

	Errechneter Wert	± 10 % Ungenauigkeitsspanne
Patienten der Gruppe HMG072	182.136 [70]	163.922 – 200.350
GKV-Patienten mit MS (ohne G36 und G37)	174.851	157.366 – 192.336
Davon ≥ 18 Jahre (97 %)	169.605	152.644 – 186.566
Davon RRMS (57 %)	96.675	87.007 – 106.343

Die Angaben der Tabelle 3-11 geben die rechnerisch ermittelten Patientenzahlen der Zielpopulation an. Diese Rechnungen beziehen – wie ausgeführt – Angaben aus verschiedenen Quellen mit ein und beziehen sich zum Teil auf unterschiedliche Jahre.

Zusammen mit den Ergebnisunsicherheiten in den einzelnen Werten wird mit einer rechnerisch exakten Angabe wie in Tabelle 3-11 eine Genauigkeit suggeriert, die so nicht gegeben ist. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, für die Abschätzung eine Spanne anzugeben, innerhalb derer sich die Patientenzahlen mit großer Wahrscheinlichkeit bewegen, und die Werte entsprechend zu runden. In Analogie zu dem Vorgehen des IQWiG [74] wird diese Spanne mit einem Unsicherheitsfaktor von $\pm 10\%$ beschrieben, das Ergebnis wird im Anschluss auf die nächsten 5.000 gerundet.

Tabelle 3-12: Größe der Zielpopulation für 14 mg Teriflunomid, abgeleitet aus dem rein rechnerisch erhaltenen Wert wie angegeben in Tabelle 3-10

Rechnerisch ermittelte Zielpopulation	Geschätzte Zielpopulation (Spanne)
96.675	85.000 – 105.000

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-13: 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
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	beträchtlich	85.000 – 105.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen von Teriflunomid 14 mg leitet sich aus der besseren Verträglichkeit ab (s. Modul 4). Aus den vorliegenden Studiendaten lassen sich spezifische unerwünschte Ereignisse (verminderte Haardichte und gastrointestinale Beschwerden) identifizieren, die eher unter Teriflunomid-Behandlung auftreten und andere Ereignisse (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Leberwerterhöhungen und Kopfschmerzen), die eher für Rebif® 44 µg charakteristisch sind. Dieses Studienergebnis deckt sich mit den Angaben in der Fachinformation von Rebif® 44 µg [48] in der diese unerwünschten Ereignisse als „sehr häufig“ aufgeführt sind. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Teriflunomid. Dass dies auch von den Patienten so empfunden wird zeigt sich eindrucksvoll in signifikant weniger

Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen haben und in einem signifikant besseren Abschneiden von Teriflunomid 14 mg bezüglich der Therapiezufriedenheit der Patienten.

Der Zusatznutzen besteht prinzipiell für alle Patienten der Zielpopulation.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung der Erkrankung und die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs stützt sich auf die aktuelle deutsche evidenzbasierte Therapieleitlinie zur Diagnose und Behandlung der MS [15], zwei einschlägige aktuelle Monografien [68, 75] und weitere Publikationen, die in dieser Literatur oder durch Suche in MEDLINE identifiziert wurden.

Die Zielpopulation für die Anwendung von Teriflunomid wurde anhand der relevanten Angaben in der Fachinformation charakterisiert [1].

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde: Zum einen die oben genannten Quellen und weitere durch zusätzliche Literaturrecherche identifizierte Publikationen, zum anderen Daten aus den Erhebungen für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich, die auf der Internetseite des BVA publiziert sind [70, 76-78], und eine detaillierte Auswertung einer repräsentativen Stichprobe von Patientendaten [16].

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. sanofi-aventis groupe (2013): Fachinformation von AUBAGIO.
2. Noseworthy J. H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B. G. (2000): Multiple sclerosis. The New England journal of medicine; 343(13):938-52.
3. Compston A., Coles A. (2002): Multiple sclerosis. Lancet; 359(9313):1221-31.
4. Wiendl Heinz, Kieseier Bernd C. (2010): Multiple Sklerose, Kapitel 1. Stuttgart, Deutschland: Verlag W. Kohlhammer.
5. Hohlfeld R., Wekerle H. (2001): Immunological update on multiple sclerosis. Current opinion in neurology; 14(3):299-304.
6. McFarland H. F., Martin R. (2007): Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. Nature immunology; 8(9):913-9.
7. Comabella M., Khoury S. J. (2012): Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clinical immunology (Orlando, Fla); 142(1):2-8.
8. Schmidt R.M., Hoffmann F.A. (2012): Multiple Sklerose, Kapitel 7 (Flachenecker, Zettl). München, Deutschland: Urban & Fischer (Elsevier).
9. Lublin F. D., Reingold S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory

- Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*; 46(4):907-11.
10. Confavreux C., Vukusic S. (2008): The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging clinics of North America*; 18(4):589-622, ix-x.
 11. Barten L. J., Allington D. R., Procacci K. A., Rivey M. P. (2010): New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*; 4:343-66.
 12. Pithadia A., Jain S., Navale A. (2009): Pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. [Zugriff: 18.04.2012]. URL: <http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-neurology/volume-10-number-2/pathogenesis-and-treatment-of-multiple-sclerosis-ms.html>.
 13. Ontaneda D., Hyland M., Cohen J. A. (2012): Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annual review of medicine*; 63:389-404.
 14. 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.
 15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. [Zugriff: 19.04.2012]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf.
 16. Hapfelmeiner A., Larisch K., Nagel R., Seiffert A., Schmidt J., Trottmann M. (2012): Epidemiologische, medizinische und ökonomische Kenngrößen der Multiplen Sklerose in Deutschland.
 17. Kobelt G., Berg J., Lindgren P., Elias W. G., Flachenecker P., Freidel M., et al. (2006): Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*; 7 Suppl 2:S34-44.
 18. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2009): Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie. [Zugriff: 26.08.2013]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/artikel_2009_viele_ms_patienten_erhalten_eine_immuntherapie.pdf.
 19. 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. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 18(8):1036-45.
 20. Chastain E. M., Miller S. D. (2012): Molecular mimicry as an inducing trigger for CNS autoimmune demyelinating disease. *Immunological reviews*; 245(1):227-38.
 21. Pugliatti M., Harbo H. F., Holmoy T., Kampman M. T., Myhr K. M., Riise T., et al. (2008): Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*; 188:34-40.
 22. Compston A., Coles A. (2008): Multiple sclerosis. *Lancet*; 372(9648):1502-17.
 23. Schmidt R.M., Hoffmann F.A. (2012): Multiple Sklerose, Kapitel 2 (Flachenecker, Zettl). München, Deutschland: Urban & Fischer (Elsevier).
 24. Handel A. E., Ramagopalan S. V. (2011): Smoking and multiple sclerosis: a matter of global importance. *Neuroepidemiology*; 37(3-4):243-4.
 25. WHO (1946): Constitution of the World Health Organization. Stand: 2005 [Zugriff: 08.11.2012]. URL: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>.

26. Haupts M., Elias . G., Hardt C., Langenbah H., Obert H., Pöhlau D., et al. (2003): Lebensqualität bei Patienten mit schubförmiger MS in Deutschland. *Nervenarzt*; (74):144-50.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10.06.2009, zuletzt geändert 18.04.2013, in Kraft getreten 25.07.2013;
28. Grytten Torkildsen N., Lie S. A., Aarseth J. H., Nyland H., Myhr K. M. (2008): Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*; 14(9):1191-8.
29. Poser S., Kurtzke J. F., Poser W., Schlaf G. (1989): Survival in multiple sclerosis. *Journal of clinical epidemiology*; 42(2):159-68.
30. Ragonese P., Aridon P., Salemi G., D'Amelio M., Savettieri G. (2008): Mortality in multiple sclerosis: a review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 15(2):123-7.
31. Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Stenager E. (2004): Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*; 127(Pt 4):844-50.
32. Sumelahti M. L., Hakama M., Elovaara I., Pukkala E. (2010): Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*; 16(12):1437-42.
33. Leray E., Morrissey S. P., Yaouanq J., Coustans M., Le Page E., Chaperon J., et al. (2007): Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*; 13(7):865-74.
34. Koch-Henriksen N., Stenager E., Bronnum-Hansen H. (2011): Studies based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scandinavian journal of public health*; 39(7 Suppl):180-4.
35. Hirst C., Swingler R., Compston D. A., Ben-Shlomo Y., Robertson N. P. (2008): Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*; 79(9):1016-21.
36. Kurtzke J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*; 33(11):1444-52.
37. Cohen J. A., Reingold S. C., Polman C. H., Wolinsky J. S., International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis (2012): Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet neurology*; 11(5):467-76.
38. Cutter G. R., Baier M. L., Rudick R. A., Cookfair D. L., Fischer J. S., Petkau J., et al. (1999): Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain : a journal of neurology*; 122 (Pt 5):871-82.
39. Schmidt R.M., Hoffmann F.A. (2012): Multiple Sklerose, Kapitel 6. München, Deutschland: Urban & Fischer (Elsevier).
40. Kern S., Schrepf W., Schneider H., Schultheiss T., Reichmann H., Ziemssen T. (2009): Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*; 15(6):752-8.
41. Clar C., Velasco-Garrido M., Gericke C. (2008): HTA-Bericht 77: Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS) (DIMDI). Deutsches

- Institut für Medizinische Dokumentation und Information. [Zugriff: 03/2012]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta213_bericht_de.pdf.
42. Hapfelmeier A, Dippel FW, Schinzel S, Holz B, Mäurer M (2013): Aktuelle Aspekte zur Versorgungssituation und zu den Behandlungskosten bei Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement;
 43. Bundesversicherungsamt (BVA) (2012): Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das Ausgleichsjahr 2013. [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c144>.
 44. Reese J. P., John A., Wienemann G., Wellek A., Sommer N., Tackenberg B., et al. (2011): Economic burden in a German cohort of patients with multiple sclerosis. *European neurology*; 66(6):311-21.
 45. Forbes A., While A., Taylor M. (2007): What people with multiple sclerosis perceive to be important to meeting their needs. *Journal of advanced nursing*; 58(1):11-22.
 46. Bayer (2012): Betaferon 250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: 05/2012 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 47. biogen idec (2011): Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2011 [Zugriff: 05.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 48. Merck (2013): Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 49. Novartis Pharma (2013): Extavia; Fachinformation. Stand: 05/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 50. Teva (2013): Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 51. Giovannoni G., Southam E., Waubant E. (2012): Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*; 18(7):932-46.
 52. Kern S., Reichmann H., Ziemssen T. (2008): Therapieadhärenz in der neurologischen Praxis. *Nervenarzt*; (79):877-90.
 53. Devonshire V., Lapierre Y., Macdonell R., Ramo-Tello C., Patti F., Fontoura P., et al. (2011): The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 18(1):69-77.
 54. MEDA Pharma (2008): Ralenova 2 mg/ml; Fachinformation. Stand: 01/2008 [Zugriff: 03/2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 55. Novartis Pharma GmbH (2012): Strengere kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Gilenya (Fingolimod) bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose. [Zugriff: 10.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120125.pdf>.
 56. Novartis Pharma GmbH (2013): Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilenya (Fingolimod) wiederholt werden sollte. [Zugriff: 10.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130107.pdf>.
 57. Novartis Pharma (2013): Gilenya; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Frühe Nutzenbewertung nach § 35a, Fingolimod, Tragende Gründe zum Beschluss. [Zugriff: 04/2012]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/15/#tab/beschluesse>.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): 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; vom 21.Juni 2012. [Zugriff: 03.01.2013]. URL: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=c33705c8c2996697af0ced201b351814&fts_search_list.destHistoryId=20328&fts_search_list.selected=499947b3a5f6470b&state.filename=BAnz%20AT%2021.09.2012%20B2.
60. Miller A. E., Rhoades R. W. (2012): Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current approaches and unmet needs. *Current opinion in neurology*; 25 Suppl:S4-S10.
61. Beer K., Muller M., Hew-Winzeler A. M., Bont A., Maire P., You X., et al. (2011): The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: an observational study. *BMC neurology*; 11:144.
62. National Institute for Health and Clinical Excellence (2012): Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. [Zugriff: 04/2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13719/58914/58914.pdf>.
63. WHO (2008): MS Atlas. [Zugriff: 05/2011]. URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
64. Pugliatti M., Rosati G., Carton H., Riise T., Drulovic J., Vecsei L., et al. (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 13(7):700-22.
65. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2013): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
66. Bundesversicherungsamt (2012): Jahresausgleichbescheid-Risikogruppenanteile von 2011. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
67. Bundesministerium für Gesundheit (2013): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf.
68. Schmidt R.M., Hoffmann F.A. (2012): Multiple Sklerose. München, Deutschland: Urban & Fischer (Elsevier).
69. Hein T., Hopfenmüller W. (2000): [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany].(Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland.). *Nervenarzt*; 71(4):288-94.
70. Bundesversicherungsamt (2011): Jahresausgleichbescheid-Risikogruppenanteile von 2010. [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.

71. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., Clanet M., Cohen J. A., Filippi M., et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*; 69(2):292-302.
72. Benito-Leon J. (2011): Multiple sclerosis: is prevalence rising and if so why? *Neuroepidemiology*; 37(3-4):236-7.
73. Stark W., Gärtner J. (2009): Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; (157):67 - 80.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 09.11.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
75. Wiendl Heinz, Kieseier Bernd C. (2010): Multiple Sklerose. Stuttgart, Deutschland: Verlag W. Kohlhammer.
76. Bundesversicherungsamt (2012): Risikogruppenanteile__Grundlagenbescheid__III-2012. [Zugriff: 13.11.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_III-2012.html.
77. Bundesversicherungsamt (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid I 2012. [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
78. Bundesversicherungsamt (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2012. [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	kontinuierlich	kontinuierlich	156,43 Tage bei wöchentlich dreimaliger Behandlung

Da aus Herstellersicht für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen (vergleiche Auswertungen/Zusammenfassung in Modul 4).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Wirkstoffes Teriflunomid und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Rebif® 44 µg wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen [1, 2]. Bei beiden Therapiealternativen handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen.

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung sieht für Teriflunomid die tägliche Einnahme einer Tablette mit jeweils 14 mg des Wirkstoffes vor. Die empfohlene Dosierung von Rebif® ist 44 µg, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht.

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

Im Jahr ergeben sich daraus für Teriflunomid 365 Behandlungstage, für Rebif[®] 44 µg s.c. bei wöchentlich dreimaliger Gabe über 52 Wochen im Jahr 156,43 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO [®])	Erwachsene Patienten mit RRMS	365 Tage
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif [®])	Erwachsene Patienten mit RRMS	156,43 Tage

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO [®])	365 DDD (entspricht 365 x 14 mg)
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif [®])	365 DDD (entspricht 365 x 18,86 µg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

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

Die Tagesdosen (DDD = defined daily dose) werden der aktuellen Version des Dokuments „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen“ [3] vom DIMDI entnommen. Dort ist die DDD für Interferon-β 1a 44 µg s. c. mit 18,86 µg angegeben (44 µg x 3 Injektionen = 132 µg; 132 µg/7Tage = 18,86 µg).

Für Teriflunomid findet sich in dieser Quelle aktuell noch kein Eintrag. Aus diesem Grund wird hier auf die Angabe in der Fachinformation zurückgegriffen [2], nach der Teriflunomid als tägliche Einnahme einer Filmtablette mit 14 mg des Wirkstoffes angewendet wird. Entsprechend den Vorgaben bei Fricke et al. [78] für die Bestimmung der DDD und gemäß der Definition der WHO ist die DDD „die durchschnittliche Erhaltungsdosis in der jeweiligen Hauptindikation, die bei Erwachsenen pro Tag vermutlich eingesetzt wird“ [4]. Damit wird die DDD für Teriflunomid als 14 mg angenommen.

Es gibt für Teriflunomid nach der Fachinformation nur eine Indikation, nämlich die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, und eine empfohlene Dosierung 14 mg/Tag [2].

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten, 28 Stück, N2 (PZN: 03118096): 1.890,83 €	1.649,64 €
	AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten, 84 Stück, N3 (PZN: 03118162): 5.557,85 €	4.837,97 €
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Rebif 8,8 µg/0,1ml+22 µg/0,25ml Inj.Lsg.Patrone, 2 Stück, N1 (PZN: 05352778): 1.049,29 €	856,19 €
	Rebif® 8,8 Mikrogramm.+ 22 Mikrogramm.Inj.L.Startp. Fert.S., 12 Stück, N3 (PZN: 04773182): 1.385,72 €	1.130,65 €
	Rebif® 8,8 Mikrog.+22 Mikrog.Inj.L.i.e.Fertigpen, 12 Stück, N3 (PZN: 07797591): 1.385,72 €	1.130,65 €

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

Rebif 22 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone, 4 Stück, N2 (PZN: 05352755): 1.614,20 €	1.316,55 €
Rebif [®] 22 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen, 12 Stück, N3 (PZN: 08914604): 1.572,60 €	1.282,85 €
Rebif [®] 22 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen, 12 Stück, N3 (PZN: 07777192): 1.614,20 €	1.303,53 €
Rebif [®] 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone, 4 Stück, N2 (PZN: 05352761): 1.972,56 €	1.606,82 €
Rebif [®] 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone, 12 Stück à 2 Anwendungen, N3 (PZN: 06575871) 5.803,04 €	4.670,47 €
Rebif[®] 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen, 12 Stück, N3 (PZN: 00101936) 1.930,94 €	1.573,11 €
Rebif [®] 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen, 12 Stück, N3; (PZN: 07777217) 1.972,56 €	1.593,80 €

Stand: 01.08.2013

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

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden gegebenenfalls zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 16 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,85 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Handelsformen werden die jeweiligen Abschläge der dortigen Preisinformation (Onlineversion 01.08.2013) entnommen.

Dieser Rechenweg wird sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels (AUBAGIO[®]) als auch bei denen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Rebif[®] 44µg) verwendet. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-17 ersehen werden. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Mit den angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Kosten der Teriflunomid-Handelsformen (AUBAGIO[®])

Für die unterschiedlichen Packungsgrößen betragen die von der Sanofi-Aventis groupe gesetzten Listenpreise (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers – ApU) für AUBAGIO[®] für die Packung mit 28 Filmtabletten (N2) 1.495,89 € und für die Packung mit 84 Filmtabletten (N3) 4.487,67 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 1.649,64 € bzw. 4.837,97 €.

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

Die resultierenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung [5] berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von AUBAGIO® in der Packungsgröße 28 Filmtabletten (N2) beträgt 1.890,83 € (inkl. 19 % MwSt.). Für die Packung mit 84 Filmtabletten (N3) wurde ein AVP in Höhe von 5.557,85 € ermittelt.

Bezogen auf die Kosten pro Filmtablette ist die Packung mit den 84 Filmtabletten die günstigste Packung und somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) die relevante Bezugsgröße.

Kosten der Interferon beta-1a 44 µg, s.c.-Handelsformen (Rebif® 44 µg)

Die Therapie mit Rebif® beginnt mit einer Auftitrationsphase bevor nach vier Wochen die dauerhaft anzuwendende Dosierung von 44 µg/Injektion erreicht wird. Damit sind für die Preiskalkulation der Rebif®-Präparate folgende Packungen und deren Apothekenabgabepreise relevant:

- N3-Packung mit der Wirkstärkenkombination von 8,8 µg + 22 µg (Startpackung) als günstigste Initialpackung der Therapie. Hier beträgt der AVP gemäß der Lauer-Taxe (Preisstand 01.08.2013, Onlineversion) 1.385,72 € (inkl. 19 % MwSt.).
- Für die Dauertherapie wurde als günstigste Packung (Kosten pro Anwendung) im Vergleich der verschiedenen Darreichungsformen (Patrone, Fertigspritze und Fertigpen), die N3-Packung von Rebif® 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen identifiziert. Hier betrug der AVP gemäß der Lauer-Taxe (Preisstand 01.08.2013, Onlineversion) 1.930,94 € (inkl. 19 % MwSt.).

Tabelle 3-18: AM-Kosten der zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie inkl. Auftitration im ersten Behandlungsjahr

Produkt	Packungsgröße	Units pro Packung	Anzahl der jährlichen Behandlungen	GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte in €	GKV-Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte in € pro DDD	Arzneimittel-Jahrestherapiekosten
Erstes Therapiejahr						
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	PZN: 03118162, AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten (N3)	84	365	4.837,97 €	57,59 €	21.020,35 €
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	PZN: 04773182, Rebif® 8,8 Mikrog.+22 Mikrog.Inj.L.Startp.Fert.S.	12	12	1.130,65 €	40,38 €	1.130,65 €
	PZN: 00101936, Rebif® 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen	12	144,43	1.573,11€	56,18 €	18.933,69 €
	Gesamtkosten für die zweckmäßige		156,43			20.064,34 €

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

	Vergleichstherapie (Arzneimittelkosten) im ersten Therapiejahr					
Folgende Therapiejahre						
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	PZN: 03118162, Aubagio® 14 mg Filmtabletten (N3)	84	365	4.837,97 €	57,59 €	21.020,35 €
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	PZN: 00101936, Rebif® 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen	12	156,43	1.573,11€	56,18 €	20.506,80 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Erstes Therapiejahr und folgende Therapiejahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
Erstes Therapiejahr				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender MS	Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	15,6	15,6

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

Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit schubförmig- remittierender MS	Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	156,43 DDD	156,43 DDD
		Schilddrüsendiagnostik	1,0075	1,0075
Folgende Therapiejahre				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit schubförmig- remittierender MS	Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	9,084	9,084
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit schubförmig- remittierender MS	Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	156,43 DDD	156,43 DDD
		Schilddrüsendiagnostik	0,0075	0,0075

^a Da es sich sowohl bei AUBAGIO® als auch bei Rebif® um kontinuierlich anzuwendende Behandlungen handelt, wird hier als Episode bzw. Zyklus ein Jahr angenommen.

^b Erläuterungen s. nachfolgenden Text

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.

Die Aufstellung bezieht sich gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV [6] auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, bei denen es regelhaft Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Interventionen gibt.

Tabelle 3-20: Bewertung der (gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation) zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 4 Abs. 8 S. 4 AM-NutzenV

Leistung	Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Interferon-beta-1a 44 µg (Rebif®)	In die Bestimmung der Jahrestherapiekosten aufgenommen
Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	vorgesehen	vorgesehen	ja
Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	nicht vorgesehen	vorgesehen	ja
Schilddrüsendiagnostik	nicht vorgesehen	vorgesehen	ja

Weitere Untersuchungen, die entsprechend der Fachinformationen vorgenommen werden sollen, aber nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten aufgenommen werden, sind die Überprüfung des Schwangerschaftsstatus, eine Blutdruckkontrolle, großes Blutbild, Differenzialblutbild und Bestimmung der Thrombozytenzahl, sowie eine gründliche Untersuchung alle zwei Jahre. Eine Begründung für die Nicht-Berücksichtigung dieser Leistungen findet sich im folgenden Text.

Die in Tabelle 3-20 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen werden im Folgenden getrennt für das zu bewertende Arzneimittel Teriflunomid (AUBAGIO®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie Interferon-beta-1a 44 µg (Rebif®) im Detail erläutert.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Therapie mit Teriflunomid

Bei der Therapie mit Teriflunomid sind als regelhafter Unterschied bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gegenüber einer Behandlung mit Rebif[®] 44 µg folgende Untersuchungen durchzuführen:

1. Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)

Zu 1: Leberfunktionstest

Laut Fachinformation sollen bei der Therapie mit AUBAGIO[®] im ersten Behandlungsjahr, vor Beginn der Behandlung und zur Kontrolle bei Symptomen einer Leberfunktionsstörung (Erhöhung des Serum-ALT-Wertes über das 3fache des Normalwertes), der ALT- bzw. SGPT-Wert bestimmt werden. Nach Fachinformation tritt bei ca. 15,4% der Patienten eine Erhöhung des Serum-ALT-Wertes über das 3fache des Normalwertes auf [1]. Hier müssen die Werte wöchentlich überprüft werden. Es ist davon auszugehen, dass die wöchentliche Überprüfung solange durchgeführt wird bis die Werte sich wieder verlässlich normalisiert haben. Daten, mit wie vielen Untersuchungen durchschnittlich zu rechnen ist, liegen keine vor. Es ist anzunehmen, dass entsprechend engmaschige Kontrollen auch unter Rebif[®]-Behandlung notwendig werden können. Nach Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine Erhöhung der Lebertransaminasen auf einen Wert, der das 5fache des Normalwertes übersteigt, in klinischen Studien bei 1 – 3 % der Patienten beobachtet, eine vergleichbar detaillierte Aufschlüsselung wie in der Fachinformation zu AUBAGIO[®] findet sich in der aktuellen Rebif[®]-Fachinformation [1] jedoch nicht. Deshalb wird auf eine Reduktion um die anzurechnenden Rebif[®]-Untersuchungen bei AUBAGIO[®] verzichtet.

Bei allen Patienten, die von einer Erhöhung der Lebertransaminasen nicht betroffen sind (84,6%), müssen die Werte in den ersten 6 Monaten alle 2 Wochen und dann 2-monatlich überprüfen werden. Daraus ergeben sich für den durchschnittlichen Patienten $15,4\% * 52$ Untersuchungen + $84,6\% * 16,04^2$ Untersuchungen [2], also insgesamt 21,6 Untersuchungen.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen eine Kontrolle vor Behandlungsbeginn und 5 Kontrollen im Laufe des ersten Behandlungsjahrs an. Die Kontrollen erfolgen nach einem, nach drei und nach sechs Monaten und dann in regelmäßigen Abständen. Als regelmäßiger Abstand wird hier die quartalsweise Bestimmung angesehen. Daraus folgen weitere Kontrollen in den Quartalen drei und vier, d. h. inklusive der Kontrolle zu Behandlungsbeginn insgesamt 6 Kontrollen [1]. Diese werden bei der Bestimmung aufgrund der Differenzbetrachtung nach AM-NutzenV [6] von der Anzahl der Bestimmungen beim zu bewertenden Arzneimittel abgezogen. So gehen für das zu bewertende Arzneimittel 15,6 und für die zweckmäßige Vergleichstherapie 0 Bestimmungen des Serum-ALT-Wertes ein.

In den folgenden Therapiejahren stellt sich die Rechnung wie folgt dar:

Bei den Patienten, die als Nebenwirkung von einer relevanten Serum-ALT-Erhöhung betroffen sind (15,4%), wird der Wert nach wie vor jede Woche überprüft. Alle anderen

² (1. HJ. $182,5 \text{ Tage}/7/2 = 13,04$ Untersuchungen + (2. HJ. $6 \text{ Monate}/2 = 3$ Untersuchungen

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

Patienten werden 2-monatlich untersucht. Dies entspricht $15,4\% * 52$, also 8,008 Untersuchungen für die Patienten mit auffälligen Werten plus $84,6\% * 6$, also 5,076 Untersuchungen für den Großteil der Patienten. Insgesamt fallen pro Folgejahr bei den Patienten, die mit Teriflunomid behandelt werden demnach 13,084 Untersuchungen an.

Zieht man von diesem Wert die vier quartalsmäßigen Bestimmungen ab, die bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, ergeben sich für Teriflunomid 9,084 Untersuchungen pro Jahr, die bei der Kostenberechnung berücksichtigt werden müssen.

Prüfung des Schwangerschaftsstatus vor Behandlungsbeginn:

Entsprechend der Fachinformationen ist die Anwendung von Teriflunomid wie auch Interferon beta-1a bei schwangeren Patientinnen nicht vorgesehen. Deshalb ist in beiden Fachinformationen eine Überprüfung des Schwangerschaftsstatus vor Behandlungsbeginn sowie eine effektive Verhütung vorgesehen [1, 2]. Diese Posten werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten daher nicht berücksichtigt.

Blutdruckkontrolle:

Die geforderte Überwachung der Blutdruckentwicklung unter AUBAGIO® wird nicht als zusätzliche GKV-Leistung in die Jahrestherapiekostenberechnung aufgenommen, da sie über die internistische Versichertenpauschale mit abgedeckt ist [7].

Blutbildkontrollen:

Ein großes Blutbild sowie ein Differentialblutbild und die Bestimmung der Thrombozytenzahl sollte vor Beginn der Therapie mit AUBAGIO® und in regelmäßigen Abständen (quartalsweise) während der Therapie gemacht werden [2]. Dies wird nicht in die Berechnung mit einbezogen, da bei der Therapie mit Rebif® diese Leistungen ebenfalls in regelmäßigen Abständen notwendig sind [1].

Behandlungs- oder abklärungsbedürftige unerwünschte Ereignisse:

Laut Fachinformation [2] zeigten 4,1 % der Patienten unter 14 mg Teriflunomid und 2,1 % unter Placebo in den Studien einen Blutdruckanstieg auf über 160 mmHg und 2,2 % der Patienten unter 14 mg Teriflunomid und 0,6 % unter Placebo eine periphere Neuropathie, die mittels Nervenleitungsuntersuchung bestätigt wurde. Die entstehenden Hypertonie-Arzneimittelkosten und die Kosten der Nervenleitungsuntersuchung werden in der vorliegenden Betrachtung nicht berücksichtigt, da es sich nicht um regelhafte Leistungen im Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel handelt.

Fazit:

Für das zu bewertende Arzneimittel sind als zusätzliche GKV-Leistung Leberfunktionstests in die Berechnung mit einzubeziehen. Alle anderen in der Fachinformation genannten Leistungen stellen keine regelhaften Unterschiede zwischen den Behandlungen dar oder fallen bei der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls an und entsprechen damit gemäß der AM-NutzenV [6] nicht der Definition der zusätzlichen GKV-Leistungen

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

nach AMNOG. Die Grundpauschale „Laborleistungen“ sowie die Versichertenpauschale werden aus den genannten Gründen ebenfalls nicht mit einbezogen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Therapie mit Interferon-beta 44 µg, s.c. (Rebif®)

Aus der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1] lassen sich folgende zusätzlich notwendige Untersuchungen ableiten:

1. Fiebersenkendes Analgetikum vor und nach jeder Injektion,
2. Tests der Schilddrüsenfunktion zu Therapiebeginn und bei abnormen Werten alle sechs bis zwölf Monate nach Therapiebeginn.

Die Überwachung des Therapiebeginns durch einen Arzt, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist, muss nicht extra angeführt werden, da sie im Versorgungsalltag ebenso wie die geforderte Überwachung von etwaigen Herzleiden mit der internistischen oder neurologischen Versichertenpauschale abgegolten ist [7].

Der zur Injektion nötige RebiSmart-Injektionsapplikator oder der manuelle RebiSlide-Pen-Injektor [1] werden gemäß Angaben aus einem Patientenforum [8] und der schweizerischen MS-Gesellschaft [9] durch den pharmazeutischen Unternehmer getragen und können kostenlos bezogen oder durch die betreuende MS-Schwester oder den Neurologen erhalten werden, so dass hier keine weiteren Kosten von der GKV zu tragen sind.

Zu 1: Fiebersenkendes Analgetikum

Vor der Injektion (Leitlinienkonform wird von der Einnahme einer Dosis von 600 mg Ibuprofen ausgegangen [10]) und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird in der Fachinformation die Einnahme eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen [1], um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif® verbunden sind. Dies entspricht zwei Tabletten à 600 mg oder auch einer DDD (1 DDD = 1,2 g O [3])³ pro Injektion. Bei 156,43 Injektionen ergeben sich entsprechend auch 156,43 DDDs.

Zu 2: Tests der Schilddrüsenfunktion

Die Fachinformation führt weiter aus, dass sich gelegentlich bei Patienten, die mit Rebif® behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern können. Tests der Schilddrüsenfunktion werden zu Beginn und bei abnormen Werten alle sechs bis zwölf Monate nach Therapiebeginn empfohlen [1]. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, diese sollten aber durchgeführt werden, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten. Dies ist laut der Fachinformation bei durchschnittlich 0,5 % (0,1 bis 1 %) der Patienten der Fall. Damit geht die Untersuchung der Schilddrüsenwerte TSH basal, freies T3 und freies T4 einmal für alle Patienten bei Behandlungsbeginn und für 0,5 % der Patienten 1,5-mal (Empfehlung 1 bis 2-

³ ATC-Code M01AE01 – Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika

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

mal) zusätzlich in die Berechnung ein. Dies entspricht im ersten Therapiejahr $(0,5 \% * 1,5) + 1$, also einer Berücksichtigung der entsprechenden Untersuchung 1,0075-mal pro Patient und Jahr.

In den Folgejahren werden nur noch die Untersuchungen bei vermuteten Nebenwirkungen angesetzt $(0,5 \% * 1,5 = 0,0075)$.

Mindestens alle zwei Jahre (in den ersten vier Jahren) eine gründliche Untersuchung:

Nach Fachinformation von Rebif[®] [1] und auch nach Empfehlungen der aktuellen deutschen Leitlinie der DGN/KKNMS sollte die anhaltende Wirksamkeit der Interferone durch eine gründliche Untersuchung (alle 2 Jahre in den ersten 4 Jahren) überprüft werden [10]. Die Leitlinie empfiehlt zu diesem Zweck klinische Verlaufsuntersuchungen und gegebenenfalls standardisiert durchgeführte Verlaufs-MRTs. Die explizite Aufführung dieser Untersuchung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht möglicherweise in Zusammenhang mit deren immunogenen Potential, hohe Titer an neutralisierenden Antikörpern können in der Langzeittherapie zu einer Wirkminderung von Interferon beta führen [1]. Dieses Risiko besteht für Teriflunomid nicht. Dennoch wird diese Untersuchung nicht als zusätzliche GKV-Leistung aufgeführt, weil unabhängig vom Präparat, RRMS-Patienten unter krankheitsmodifizierender Langzeittherapie (also auch unter AUBAGIO[®]) in regelmäßigen Abständen entsprechend untersucht werden sollten. Damit gilt diese Leistung mit der üblichen Betreuung dieser Patienten als abgegolten.

Großes Blutbild, Differenzialblutbild und Bestimmung der Thrombozytenzahl:

Diese Untersuchungen sollten gemäß Fachinformation in regelmäßigen Intervallen (einen, drei und sechs Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden, d. h. durchschnittlich viermal im Jahr. Die Leistungen fallen jedoch aus der Kalkulation heraus, da diese Untersuchungen bei der Behandlung mit Teriflunomid ebenfalls durchgeführt werden müssen [1, 2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	0,32 €
Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	0,25 €
Schilddrüsendiagnostik (EBM: 32101, 32321, 32320)	10,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten des fiebersenkenden Analgetikums wird der Wirkstoff Ibuprofen 600 mg als Vertreter dieser Klasse herangezogen. Um die günstigste Packung zu ermitteln, werden die in der DIMDI-Festbetragsliste (Version vom 01.08.2013) geführten Packungen auf ihren Preis (Festbetrag) pro Tablette untersucht [11]. Das Ergebnis der günstigsten

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

Packung (IBU 600 1A PHARMA, PZN 08533836, 100 Stk.) ist 0,18 Euro/Tablette. Auf der Grundlage dieser Packung wurden die tatsächlichen von der GKV für das Medikament zu tragenden Kosten berechnet. Es werden ggf. folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % vom ApU für patentfreie, wirkstoffgleiche Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)⁴
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1, 2. HS SGB V

Damit ergeben sich bei IBU 600 1A PHARMA (PZN 08533836) ein AVP von 18,15 Euro (= Festbetrag) und ein ApU i. H. v. 3,91 Euro und damit tatsächliche GKV-Kosten von 16,30 Euro pro Packung à 100 Tabletten mit 600 mg Wirkstoff. Bei Einnahmen von 2 Tabletten Ibuprofen pro Injektion, kostet eine Rebif[®]-Anwendung die GKV folglich zusätzlich 0,32 Euro, dies entspricht dem Preis einer DDD. Es entstehen bei 156,43 DDD Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient Kosten pro Patient i. H. v. 50,06 Euro

Für die dargestellten Laborparameter (Leberenzyme und Schilddrüsenfunktion) und weiteren ärztlichen Leistungen stellen die im EBM-Katalog aufgeführten Eurowerte oder Punkte (diese sind dann noch mit dem aktuellen Punktwert i. H. v. 0,035363 Euro [12] zu multiplizieren) die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar.

Die Berechnung der Kosten für die Kontrollen der Leberenzymwerte (GPT, EBM: 32070 zu 0,25 Euro) sowie der Tests der Schilddrüsenfunktion (TSH basal, GOP 32101, 3,00 €; freies T3, GOP 32321, 3,70 €; freies T4, GOP 32320, 3,70 €) erfolgt analog [7].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

⁴ Nach Lauertaxe irrelevant im Falle der ausgewählten Packung.

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

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Erstes Therapiejahr				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	Leberfunktionstest (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	3,90 €	331.500 € - 409.500 €
Summe			3,90 €	331.500 € - 409.500 €
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	50,06 €	4.255.100 € - 5.256.300 €
		Schilddrüsendiagnostik	10,48 €	890.800 € - 1.100.400 €
Summe			60,54 €	5.145.900 € - 6.356.700 €
Folgende Therapiejahre				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	Leberfunktions-test (Alaninaminotransferase – ALT/SGPT)	2,27 €	192.950 € - 238.350 €
Summe			2,27 €	192.950 € - 238.350 €
Interferon-β 1a 44 µg s. c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	Fiebersenkende Analgetika (z. B. Ibuprofen 600 mg, PZN 08533836)	50,06 €	4.255.100 € - 5.256.300 €
		Schilddrüsendiagnostik	0,08 €	6.800 € - 8.400 €
Summe			50,14 €	4.261.900 € - 5.264.700 €

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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a)}
Erstes Therapiejahr			
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	21.024,25 €	1.787.061.250 € - 2.207.546.250 €
Interferon-β 1a 44 µg s.c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	20.124,88 €	1.710.614.800 € - 2.113.112.400 €
Folgende Therapiejahre			
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	21.022,62 €	1.786.922.700 € - 2.207.375.100 €
Interferon-β 1a 44 µg s.c. (Rebif®)	Erwachsene Patienten mit RRMS	20.556,94 €	1.747.339.900 € - 2.158.478.700 €
^{a)} Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wird.			

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiemöglichkeiten für MS-Patienten werden sich in den kommenden Jahren voraussichtlich deutlich erweitern. Markteinführungen weiterer Präparate stehen kurz bevor bzw. werden für das kommende Jahr erwartet. Alemtuzumab (Lemtrada®) [13] und Dimethylfumarat (Tecfidera®) [14] sind im zentralen Zulassungsverfahren der EMA bereits zur Zulassung empfohlen („positive Opinion“ des CHMP). Laquinimod und ein pegyliertes Interferon beta-1a (Peginterferon beta-1a) befinden sich derzeit im Bewertungsverfahren [15]. Die Erweiterung der Therapiemöglichkeiten der RRMS gestaltet die Darstellung erwarteter zukünftiger Marktanteile von Teriflunomid schwierig. Die hier erfolgte Darstellung kann daher nur als eine erste Schätzung verstanden werden.

3.3.6.1 Zielpopulation

Aus der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz und Inzidenz der Multiplen Sklerose wurde eine Zielpopulation von 85.000 – 105.000 Patienten abgeleitet, für die eine Therapie mit Teriflunomid grundsätzlich in Frage kommt.

Tabelle 3-24: Zielpopulation von AUBAGIO® (Teriflunomid)

Zielpopulation
85.000 – 105.000

Auf eine Differenzierung in einen ambulanten und stationären Versorgungsbereich wird verzichtet, da es sich bei der krankheitsmodifizierenden Therapie der schubförmig-remittierenden MS um eine maßgeblich im ambulanten Bereich durchgeführte Therapie handelt.

3.3.6.2 Schätzung der Versorgungsanteile von AUBAGIO® (Teriflunomid)

Die vorliegende Schätzung der zukünftigen Versorgungsanteile bezieht zwei wesentliche Faktoren mit ein:

- Patienten, die derzeit gut eingestellt sind, werden nur zu einem geringen Anteil auf eine neue Therapieform wechseln, so dass diese Patienten als nicht unmittelbar zu versorgender Anteil bestimmt wird.
- Es sind mit Avonex®, Betaferon®, Rebif®, Extavia®, Copaxone®, Tysabri® und Gilenya® derzeit sieben krankheitsmodifizierende MS-Therapeutika auf dem Markt. Anhand der Marktanteile dieser Präparate wird ein möglichst realistischer Marktanteil eines neuen krankheitsmodifizierenden MS-Präparats geschätzt. Unberücksichtigt bleiben Azathioprin- und Mitoxantron-Präparate, da sie im klinischen Alltag nur eine untergeordnete Rolle spielen [10, 16].

Unter Berücksichtigung der generellen Unsicherheit der Schätzung, wird eine entsprechend große Spanne angegeben. Diese bezieht sich dann auf eine möglichst realistische Abschätzung des Marktanteils eines neuen Wirkstoffes. Kontraindikationen wie z. B. eine geplante Schwangerschaft oder schwere Leberfunktionsstörungen gelten mit dieser Spanne genauso als bereits berücksichtigt wie die Präferenz der Patienten für die orale Darreichungsform. Damit entfällt eine weitere Differenzierung.

3.3.6.2.1 Patienten, die mit etablierten Basistherapeutika gut eingestellt sind

Trotz einer sehr wahrscheinlichen Präferenz der Patienten für eine orale Therapie und den Vorteilen von AUBAGIO® bezüglich Verträglichkeit und Therapieadhärenz (s. Modul 4), ist eine Therapieumstellung von Patienten, die derzeit mit den etablierten Basistherapeutika gut eingestellt sind, medizinisch nicht immer sinnvoll. Daher werden im Folgenden Patienten, die medikamentös bereits gut eingestellt sind, aus der Schätzung des Versorgungsanteils von Teriflunomid herausgenommen.

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

Aus den Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs lässt sich entnehmen, dass 41,4 % der MS-Patienten derzeit mit krankheitsmodifizierender Therapie versorgt sind (s. Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Anzahl mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen versorgter Patienten gemäß den Daten aus dem Morbi-RSA 2012 (entsprechend Grundlagenbescheid III) [81]

Daten aus dem RSA 2012 (entsprechend Grundlagenbescheid_III)-2012 [17]			
HMG	Anzahl Köpfe	Nach Abzug anderer demyelinisierender Erkrankungen ^{a)}	Anteil
HMG072: MS ohne Dauermedikation	110.973	106.534	58,6 %
HMG234: MS mit Dauermedikation	78.516	75.375	41,4 %

^{a)} Unter der Annahme, dass sich der Anteil der MS-Patienten an der Gesamtgruppe der Patienten mit Erkrankungen der HMG072 seit dem Jahr 2010 nicht verändert hat (Verwendung des in Kapitel 3.2.3.2 im Detail erläuterten Anteils (96 % MS-Patienten)).

Die Angaben beziehen sich auf die Daten aus dem Morbi-RSA, in der angegebenen Patientenpopulation sind alle MS-Patienten (keine Differenzierung nach CIS, RRMS, SPMS und PPMS) enthalten. Die Angaben in Tabelle 3-25 beziehen sich daher nicht auf die Zielpopulation von Teriflunomid. Die Zielpopulation von Teriflunomid sind nur erwachsene RRMS-Patienten, die Patienten, die am deutlichsten von einer krankheitsmodifizierenden Therapie profitieren und auch zu einem höheren Anteil versorgt sind. Daher ist ein Anteil von 41,4 % versorgten Patienten für die Teriflunomid-Zielpopulation zu niedrig gegriffen.

Eine Auswertung des deutschen MS-Registers zeigt eine deutlich unterschiedliche Versorgung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen der Patientengruppen mit verschiedenen Formen der MS.

Danach werden 85 % der RRMS-Patienten immunmodulatorisch therapiert [18]. Ein Wert von 85 % immunmodulatorisch behandelter RRMS-Patienten muss in Bezug auf die Zielpopulation jedoch als überschätzt angesehen werden, da in diese Auswertung Daten aus Schwerpunktpraxen eingeflossen sind, wo der Versorgungsanteil sehr wahrscheinlich höher liegt als im gesamtdeutschen Durchschnitt.

In Anlehnung sowohl an die Daten des Morbi-RSA als auch des MS-Registers wird angenommen, dass zwischen 50 % und 70 % der Patienten der Zielpopulation mit krankheitsmodifizierender Therapie versorgt sind.

Bezogen auf die Zielpopulation von 85.000 – 105.000 Patienten ergeben sich entsprechend 42.500 – 73.500 Patienten in der Zielpopulation, die mit Dauermedikation versorgt sind.

Eine Untersuchung zur Therapieadhärenz von krankheitsmodifizierenden MS-Therapeutika [19] ergab, dass ca. 75 % der Patienten, die mit Beta-Interferonen und Glatirameracetat eingestellt waren, über eine mittlere Behandlungsdauer von 31 Monaten adhärent blieben. Dies wird näherungsweise als der Anteil der versorgten Patienten angenommen, der gut

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

eingestellt ist. Für diese Patienten ist eine Therapieumstellung in naher Zukunft medizinisch nicht sinnvoll.

Tabelle 3-26: Zielpopulation abzüglich der Patienten, die bereits gut eingestellt sind

Patienten, die in naher Zukunft mit Teriflunomid versorgt werden können	
a) Zielpopulation	85.000 – 105.000
b) Mit Dauermedikation versorgte Patienten der Zielpopulation (50 - 70 %)	42.500 – 73.500
c) Davon aktuell therapieadhärent versorgte Patienten in der Zielpopulation (75 %)	31.875 – 55.125
d) Patienten in Zielpopulation, die für eine Therapie-Ein- oder -umstellung in Frage kommen (Differenz zwischen a) und c))	29.875 – 73.125

3.3.6.2.2 Geschätzter Versorgungsanteil mit Bezug auf die aktuelle Marktsituation

Für die Ermittlung der Versorgungsanteile der bereits im Markt befindlichen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe ist der Arzneiverordnungsreport, der sich auf die den Kassen vorliegenden vertragsärztlichen Arzneiverordnungen stützt (erstellt durch das WiDO = Wissenschaftliches Institut der AOK) [16] eine etablierte Datenquelle. Aus den Daten ist eine Bestimmung der Versorgungsanteile nach DDD möglich.

Tabelle 3-27: Aktuelle Versorgungsanteile der relevanten MS-Therapeutika nach Arzneiverordnungsreport 2012 [16]

Arzneiverordnungsreport 2012: Angabe der Verordnungen im Jahr 2011			
Arzneimittel	DDD (in Mio.) (Änderung zum Vorjahr in %)	Gesamt DDDs (in Mio.)	Anteil
Avonex [®]	4,5 (+ 8,0)	20	22,5 %
Betaferon [®]	3,3 (- 7,8)		16,5 %
Rebif [®]	4,0 (+ 4,0)		20,0 %
Extavia [®]	1,2 (+ 27,3)		6,0 %
Copaxone [®]	5,4 (+ 3,6)		27,0 %
Tysabri [®]	1,6 (+6,7)		8,0 %
Gilenya [®]	In dieser Aufstellung noch nicht berücksichtigt, Markteinführung erst 2011		

Entsprechend der vorliegenden Daten haben die verschiedenen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe Marktanteile von 6 % bis 27 %. Für ein neues, noch nicht etabliertes Präparat und in Erwartung der Markteinführung neuer Mitbewerber (s. o.) wird in realistischer Schätzung in den ersten Jahren ein niedrigerer Marktanteil als der des derzeitigen Marktführers Copaxone[®] erreicht. Bei großer Akzeptanz der Vorteile von AUBAGIO könnte jedoch auch für ein neues Präparat sehr frühzeitig ein Marktanteil in der Größenordnung des derzeit am

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

wenigsten verordneten Extavia[®] realisiert werden, so dass mit einer Spanne von 5 % - 20 % gerechnet wird.

Bezogen auf die 29.875 – 73.125 Patienten, die für eine Therapie-Ein- oder Umstellung in Frage kommen, ergibt sich daraus eine Spanne von 1494 bis 14.625 Patienten. Gerundet auf die nächsten 1000 sind das entsprechend 1.500 bis 15.000 Patienten.

3.3.6.3 Geschätzter Versorgungsanteil von AUBAGIO[®] (Teriflunomid)

Tabelle 3-28: Geschätzter Versorgungsanteil von AUBAGIO[®] (Teriflunomid)

Versorgungsanteil (Patienten) von AUBAGIO [®] – geschätzte Spanne
1.500 – 15.000

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.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für den erwarteten Versorgungsanteil (exemplarisch für das erste Therapiejahr dargestellt)

Versorgungsanteil (Patienten) von AUBAGIO [®] – geschätzte Spanne	Jahrestherapiekosten pro Patient	Jahrestherapiekosten für den erwarteten Versorgungsanteil
1.500 – 15.000	21.024,25 €	31.536.375 – 315.363.750

Den Angaben in Tabelle 3-29 ergeben sich aus den Angaben in Abschnitt 3.3.5 und 3.3.6.

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). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 stützen sich auf die folgenden Quellen:

- Angaben in der aktuellen Version der Lauer-Taxe,
- Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 2],
- das Dokument „Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen“ vom DIMDI (Version von 2013) [3],
- DIMDI-Festbetragsliste [11],
- der aktuelle EBM-Katalog (EBM = einheitlicher Bewertungsmaßstab) [7],
- Daten aus dem Deutschen Multiple Sklerose Register [18],
- Auswertungen aus dem Morbi-RSA [17],

- den Arzneiverordnungsreport des Jahres 2012 [16].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Merck (2013): Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2013): Fachinformation von AUBAGIO.
3. DIMDI (2013): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. [Zugriff: 07.08.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
4. Fricke U., Günther J., Zawinell A., Zeidan Z. (2011): Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) im AOK-Bundesverband GbR. [Zugriff: 01.02.2012]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_cd-atcmethindex_0411.zip.
5. Bundesministerium der Justiz (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Stand: 17.09.2012 [Zugriff: 07.01.2012]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
6. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung-AM-Nutzen V). Bundesgesetzblatt; Teil 1 (68); 2324-8.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2013): Einheitlicher Bewertungsmaßstab. [Zugriff: 07.08.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm>.
8. DMSG-Forum (2009): Das DMSG-Forum · Rebismart. [Zugriff: URL: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-forum/index.php?w3pid=msforum&kategorie=forum&tnr=8&mnr=93364>].
9. Gesellschaft Schweizerischer Multiple Sklerose (2012): MS-Info; Rebif (Interferon beta-1a). [Zugriff: 12.08.2013]. URL: http://www.multiplesklerose.ch/fileadmin/user_upload/MS_Gesellschaft/Dokumente/PDF-Shop/Infoblaetter_de/MS-Info%20Rebif_Web.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. [Zugriff: 19.04.2012]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf.
11. DIMDI (2013): Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. [Zugriff: 02.08.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2013/august/08-01/festbetrage-20130801.pdf>.
12. Bewertungsausschuss nach § 87 Absatz 1 Satz 1 SGB V (2012): Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 304. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung). [Zugriff: 16.08.2013]. URL: <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=9454e345ae6405b461d465ffb44f5169&DocId=003766571&Page=1>.

13. European Medicines Agency (2013): Summary of opinion (initial authorisation) Lemtrada (Alemtuzumab). [Zugriff: 31.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003718/WC500144904.pdf.
14. European Medicines Agency (2013): Summary of opinion (initial authorisation) Tecfidera Dimethyl fumarate. [Zugriff: 31.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002601/WC500140695.pdf.
15. European Medicines Agency (2013): Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use July 2013. [Zugriff: 31.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500145301.pdf.
16. Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter (2012): Arzneiverordnungsreport 2012, S.681, Tabelle 30.1. Heidelberg: Springer Verlag.
17. Bundesversicherungsamt (2012): Risikogruppenanteile__Grundlagenbescheid__III-2012. [Zugriff: 13.11.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile__Grundlagenbescheid__III-2012.html.
18. Khil L., Flachenecker P., Zettl U. K., Elias W., Freidel M., Haas J., et al. (2009): Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. [Zugriff: 09.08.2013]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2009_update_on_the_german_ms_register.pdf.
19. Devonshire V., Lapierre Y., Macdonell R., Ramo-Tello C., Patti F., Fontoura P., et al. (2011): The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 18(1):69-77.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Teriflunomid (AUBAGIO®) [1].

3.4.1.1 Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

3.4.1.2 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)).
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C).
- Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.
- Stillende Frauen.
- Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. Aids.
- Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.
- Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat.
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist.
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom.

3.4.1.3 Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Teriflunomid 14 mg ist dauerhaft anzuwenden. Vor und während der Behandlungen sind folgende Überwachungsmaßnahmen notwendig:

- Vor der Behandlung:
 - Blutdruck
 - Alaninaminotransferase (ALT/SGPT)
 - Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten.
- Während der Behandlung:
 - Blutdruck
 - Alaninaminotransferase (ALT/SGPT)
 - Aufgrund von Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) sollte das große Blutbild kontrolliert werden.

3.4.1.3.1 Verfahren zur beschleunigten Elimination

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden, wobei es aufgrund individueller Unterschiede bei der Clearance der Substanz bis zu 2 Jahre dauern kann. Ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid angewendet werden.

3.4.1.3.2 Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, wurde eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet. Diese Erhöhungen traten meistens innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Die Leberenzyme sollten vor Beginn der Teriflunomid-Therapie, alle zwei Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung und danach alle 8 Wochen oder bei klinischen Anzeichen und Symptomen, wie z. B. ungeklärter Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Müdigkeit, vermindertem Appetit oder Ikterus und/oder dunklem Urin, überprüft werden. Bei Erhöhungen der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Die Teriflunomid-Therapie sollte abgebrochen werden, wenn ein Verdacht auf Leberschädigungen besteht. Ein Absetzen der Teriflunomid-Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Erhöhungen der Leberenzyme (mehr als 3-fache ULN) bestätigt werden. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung erhöhter Leberenzyme aufweisen, wenn sie Teriflunomid einnehmen, und sollten daher engmaschig im Hinblick auf die Anzeichen von Lebererkrankungen überwacht werden.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die bedeutende Mengen an Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Da Teriflunomid eine hohe Proteinbindung aufweist und diese Bindung von den Albuminspiegeln abhängt, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Teriflunomid bei Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom, ansteigen. Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden.

3.4.1.3.3 Blutdruck

Es kann während der Behandlung mit Teriflunomid zu Erhöhungen des Blutdrucks kommen. Der Blutdruck muss vor Beginn der Teriflunomid-Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Eine Erhöhung des Blutdrucks sollte vor und während der Behandlung mit AUBAGIO angemessen behandelt werden.

3.4.1.3.4 Infektionen

Der Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion verschoben werden, bis sich diese zurückgebildet hat.

In Placebo-kontrollierten Studien wurde keine Zunahme von schwerwiegenden Infektionen unter Teriflunomid beobachtet. Wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt, sollte aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von AUBAGIO ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen und der Nutzen und die Risiken vor einer Wiederaufnahme der Therapie erneut beurteilt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit kann eine beschleunigte Elimination mit Cholestyramin oder Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die AUBAGIO erhalten, sollten angewiesen werden, Symptome von Infektionen einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infektionen sollten die Behandlung mit AUBAGIO nicht beginnen, bevor sich die Infektion(en) zurückgebildet hat (haben).

Die Sicherheit von AUBAGIO bei Patienten mit latenter Tuberkuloseinfektion ist nicht bekannt, da in klinischen Studien kein systematisches Tuberkulose-Screening durchgeführt wurde. Patienten, die bei einem Tuberkulose-Screening positiv getestet werden, sollen vor Beginn der Therapie mit AUBAGIO mit einer medizinischen Standardtherapie angemessen behandelt werden.

3.4.1.3.5 Reaktionen der Atemwege

In klinischen Studien wurden keine Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) unter Teriflunomid beobachtet. Jedoch wurde ILD, die eine potenziell tödliche Erkrankung ist, bei der Behandlung mit Leflunomid, der Muttersubstanz, berichtet. ILD kann während der Therapie akut auftreten, das Risiko ist bei Patienten erhöht, bei denen in der Vorgeschichte eine ILD unter der Behandlung mit Leflunomid auftrat.

Lungensymptome, wie etwa anhaltender Husten und Dyspnoe, können ggf. ein Grund für den Abbruch der Therapie und weitere entsprechende Untersuchungen sein.

3.4.1.3.6 Hämatologische Wirkungen

Eine mittlere Abnahme der weißen Blutkörperchen von weniger als 15 % ausgehend von den Werten zur Baseline sind beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8) Als Vorsichtsmaßnahme sollte ein großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild der Leukozyten und Thrombozyten, vor Beginn der Behandlung mit AUBAGIO verfügbar sein und das große Blutbild je nach Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) während der AUBAGIO-Therapie kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder erhöhtem Risiko für eine Knochenmarksuppression ist das Risiko hämatologischer Erkrankungen erhöht. Falls diese Wirkungen auftreten, sollte das Verfahren zur beschleunigten Elimination (siehe oben) zur Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

In Fällen schwerer hämatologischer Reaktionen, einschließlich Panzytopenie, muss die Behandlung mit AUBAGIO und jegliche gleichzeitig angewendete myelosuppressive Behandlung beendet werden und es sollte das Verfahren zur beschleunigten Elimination von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

3.4.1.3.7 Hautreaktionen

In klinischen Studien wurden keine Fälle schwerer Hautreaktionen unter Teriflunomid beobachtet. Bei mit Leflunomid, der Muttersubstanz, behandelten Patienten wurden seltene Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Im Falle einer ulzerativen Stomatitis sollte die Anwendung von Teriflunomid abgebrochen werden. Wenn Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut beobachtet werden, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche andere möglicherweise mit den Hautreaktionen in Verbindung stehende Behandlung beendet und unverzüglich das Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden. In diesen Fällen sollte den Patienten Teriflunomid nicht erneut verabreicht werden.

3.4.1.3.8 Periphere Neuropathie

Es wurden bei Patienten, die AUBAGIO erhielten, Fälle peripherer Neuropathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten zeigten nach Absetzen von AUBAGIO eine Besserung. Jedoch weisen die Endergebnisse eine breite Variabilität auf, das heißt bei einigen Patienten bildete sich die Neuropathie zurück und manche Patienten hatten andauernde Symptome. Wenn ein Patient, der AUBAGIO einnimmt, eine bestätigte periphere Neuropathie entwickelt, sollte ein Absetzen der AUBAGIO-Therapie und die Durchführung eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

3.4.1.3.9 Impfung

In einer klinischen Studie entwickelten Patienten, die mit Teriflunomid behandelt wurden, angemessene Immunreaktionen auf saisonale Grippeimpfungen. Ebenso verhielt es sich mit der Aufrechterhaltung einer Immunreaktion durch eine Nachimpfung. Die Patienten erreichten nach der Impfung Antikörpertiter, die auf eine Seroprotektion schließen ließen. Es

liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bezüglich primärer Immunreaktionen auf Neopathogene vor. Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Risiko für Infektionen bergen und sollte daher vermieden werden.

3.4.1.3.10 Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid und Leflunomid nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von MS wurde nicht untersucht. Sicherheitsstudien, bei denen Teriflunomid bis zu einem Jahr zusammen mit Interferon beta oder Glatirameracetat angewendet wurde, gaben keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken. Allerdings wurde eine höhere Rate von Nebenwirkungen als bei der Teriflunomid-Monotherapie beobachtet. Die Langzeitsicherheit dieser Kombinationen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose ist nicht bekannt.

3.4.1.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

3.4.1.4.1 Pharmakokinetische Interaktionen anderer Wirkstoffe auf Teriflunomid

Der primäre Biotransformationsweg für Teriflunomid ist die Hydrolyse, wobei die Oxidation ein Biotransformationsweg von untergeordneter Bedeutung ist.

Starke Cytochrom-P450- (CYP) und Transporter-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen (600 mg einmal täglich über 22 Tage) von Rifampicin (ein CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 3A-Induktor) sowie eines Induktors des Efflux-Transporter P-Glykoproteins [P-gp] und des Brustkrebs-Resistenz-Proteins [BCRP] zusammen mit Teriflunomid (70 mg Einzeldosis) führten zu einer Abnahme der Teriflunomid-Exposition um 40 %. Rifampicin und andere bekannte starke CYP- und Transporter-Induktoren, wie etwa Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut, sollten während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

3.4.1.4.1.1 Cholestyramin oder Aktivkohle

Sofern keine beschleunigte Elimination gewünscht ist, wird empfohlen, Patienten, die Teriflunomid erhalten, nicht mit Cholestyramin oder Aktivkohle zu behandeln, da dies zu einer raschen und signifikanten Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid führt. Es wird angenommen, dass der Mechanismus auf einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs und/oder der gastrointestinalen Elimination von Teriflunomid beruht.

3.4.1.4.2 Pharmakokinetische Interaktionen von Teriflunomid auf andere Wirkstoffe

3.4.1.4.2.1 Effekte von Teriflunomid auf CYP2C8-Substrat: Repaglinid

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren C_{max} und AUC von Repaglinid (1,7- bzw. 2,4-fach), was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C8 in vivo hemmt. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden, wie etwa Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

3.4.1.4.2.2 Effekte von Teriflunomid auf orale Kontrazeptiva: 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren C_{max} und AUC₀₋₂₄ von Ethinylestradiol (1,58- bzw. 1,54-fach) und der C_{max} und AUC₀₋₂₄ von Levonorgestrel (1,33- bzw. 1,41-fach). Obwohl nicht zu erwarten ist, dass diese Wechselwirkung von Teriflunomid die Wirkung oraler Kontrazeption beeinträchtigt, sollte der Typ oder die Dosierung der oralen Kontrazeption, die zusammen mit Teriflunomid angewendet wird, beachtet werden.

3.4.1.4.2.3 Effekte von Teriflunomid auf CYP1A2-Substrat: Koffein

Wiederholte Gaben von Teriflunomid senkten die mittlere C_{max} und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid in vivo ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 verstoffwechselt werden (wie etwa Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden, da es die Wirksamkeit dieser Arzneimittel senken könnte.

3.4.1.4.2.4 Effekte von Teriflunomid auf Warfarin

Wiederholte Gaben von Teriflunomid hatten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C9 weder induziert noch hemmt. Allerdings wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine Abnahme um 25 % des International Normalised Ratio (INR)-Peaks im Vergleich zu Warfarin allein beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine engmaschige Nachbeobachtung und Überwachung des INR empfohlen.

3.4.1.4.2.5 Effekte von Teriflunomid auf Substrate des organischen Anionen-Transporters 3 (OAT3):

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren C_{max} und AUC von Cefaclor (1,43- bzw. 1,54-fach), was darauf hindeutet, dass Teriflunomid OAT3 in vivo hemmt. Daher wird Vorsicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Substraten von OAT3, wie z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indomethacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat oder Zidovudin,.

3.4.1.4.2.6 Effekte von Teriflunomid auf Substrate von BCRP und/oder des organischen Anionen-Transporter-Polypeptids B1 und B3 (OATP1B1/B3):

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren C_{max} und AUC von Rosuvastatin (2,65- bzw. 2,51-fach). Allerdings bestand kein offenkundiger Einfluss dieses Anstiegs der Plasmaexposition von Rosuvastatin auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Für Rosuvastatin wird bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid eine Dosisreduktion um 50 % empfohlen. Bei anderen Substraten von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, insbesondere bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid Vorsicht geboten sein. Die Patienten sollten engmaschig im Hinblick auf Zeichen und Symptome einer übermäßigen Exposition gegenüber den Arzneimitteln überwacht und eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR zu Teriflunomid [2] enthält keinen Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Riskmanagementplan

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 folgenden Angaben zur Risikominimierung beziehen sich auf Inhalte des EU-Risk-Management-Plans für Teriflunomid (AUBAGIO®) [3].

3.4.3.1 Risikominimierung

Über die Standard-Produktinformation hinaus dienen die folgenden Maßnahmen der Risikominimierung:

- Hinweis in der Fachinformation, dass die Behandlung mit Teriflunomid durch Ärzte eingeleitet und beaufsichtigt werden muss, die Erfahrung mit der Behandlung der MS haben.
- Webbasierter (auch als Hardcopy erhältlich) Schulungs-/Gesprächsleitfaden zur Fortbildung der verordnenden Ärzte und zur Unterstützung (vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid) eines Informationsgesprächs zwischen dem verschreibenden Arzt (idealerweise ein MS-Spezialist, ein in der MS-Behandlung erfahrener Arzt, Neurologe) und dem Patienten bezüglich der folgenden Risiken:
 - Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

- Blutdruckanstieg
 - Mögliches Risiko einer Teratogenität
 - Hämatologische Veränderungen
 - Infektionen/Schwerwiegende opportunistische Infektionen
- Patientenschulungskarte, die der verordnende Arzt dem Patienten zu Behandlungsbeginn elektronisch übersendet und/oder als Hardcopy aushändigt (die der Patient behalten, bei sich tragen und anderen in seine Behandlung einbezogenen Ärzten zeigen kann)
 - Eine elektronische Erinnerung, in Zusammenhang mit dem webbasierten Online-Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte, die daran erinnert, dass eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich ist, kann eingerichtet und in regelmäßigen Abständen automatisch versendet werden.

3.4.3.1 Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Tabelle 3-30: Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Sicherheitsbedenken		
Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
Beeinträchtigung der Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist. ○ Starke Einschränkung der Leberfunktion ist in der Fachinformation [Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen] als Kontraindikation aufgeführt. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen] weist daraufhin, dass ALT vor Behandlungsbeginn kontrolliert und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden müssen. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] enthält Informationen zu Häufigkeit und Ablauf der Leberenzym-

		<p>erhöhungen, die in klinischen Studien unter Teriflunomid auftraten, und Empfehlungen zur Minimierung dieses Risikos (z. B. Kontrollen vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung sowie beim Auftreten von Anzeichen/Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten; Bei Erhöhungen der ALT auf Werte zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn ein Verdacht auf Leberschädigungen besteht.; Erwägung der Beendigung der Behandlung im Falle eines bestätigten Anstiegs der Leberenzyme auf > 3x ULN). Ausgeführt wird auch, dass Teriflunomid bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden sollte und dass aufgrund der additiven Wirkungen auf die Leberempfohlen wird, während der Behandlung mit Teriflunomid Alkohol zu vermeiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] ist ALT-Anstieg als sehr häufige Nebenwirkung und Anstieg von Gammaglutamyltransferase und/oder AST als häufige Nebenwirkung aufgeführt. ● <u>Zusätzlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für Ärzte/Heilberufler und Patientenkarte)
Blutdruckanstieg	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für

		<p>die Anwendung] weist daraufhin, dass der Blutdruck vor Behandlungsbeginn kontrolliert und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden muss</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ und empfiehlt ein ausreichendes Management des Blutdruckanstiegs vor, während und nach der Behandlung mit Teriflunomid. ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] ist Hypertonie als häufige Nebenwirkung aufgeführt. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zusätzlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
Hämatologische Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] weist darauf hin, dass das große Blutbild vor Behandlungsbeginn kontrolliert und während der Behandlung auf Zeichen und Symptome überwacht werden muss. ○ Die Fachinformation enthält Empfehlungen zur Minimierung des Risikos hämatologischer Nebenwirkungen (z. B. Untersuchung des Blutbilds als Vorsichtsmaßnahme vor Behandlungsbeginn und Wiederholung der Untersuchung während der Behandlung nach Maßgabe klinischer Anzeichen und Symptome). Ausgeführt wird auch, dass das Risiko hämatologischer Störungen bei Patienten mit vorbestehenden Blutbildveränderungen erhöht ist und im Falle derartiger Störungen das beschleunigte Auswaschverfahren in Betracht gezogen werden sollte.

		<ul style="list-style-type: none"> ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] sind Neutropenie, verminderte Neutrophilenzahl, verminderte Leukozytenzahl, Anämie und leichte Thrombozytopenie als gelegentlich auftretende Nebenwirkungen aufgeführt. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit] informiert darüber, dass in Tierstudien verminderte Zellzahlen im Blutbild beobachtet wurden. • <u>Zusätzlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] weist darauf hin, dass die Einleitung einer Behandlung mit Teriflunomid bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion bis zu deren Abklingen aufgeschoben werden sollte. Sie enthält auch Informationen zur Inzidenz schwerwiegender Infektionen und weist darauf hin, dass eine Unterbrechung der Teriflunomid-Behandlung in Betracht gezogen werden sollte, wenn ein Patient an einer schwerwiegenden Infektion erkrankt ist. Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Teriflunomid müssen abgewogen und die Durchführung des beschleunigten Auswaschverfahrens kann in Betracht gezogen werden.

		<p>Patienten, die mit Teriflunomid behandelt werden, müssen angewiesen werden, bei Symptomen einer Infektion einen Arzt zu konsultieren. Erwähnt wird auch, dass die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Immunsuppressiva nicht geprüft wurde und dass Patienten mit positivem Tuberkulosestest vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid eine Standardbehandlung gemäß üblicher medizinischer Praxis erhalten sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] werden Grippe, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen als sehr häufige, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Mundhöhlenherpes, Zahninfektionen, Laryngitis und Fußpilz als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. ● <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
<p>Interstitielle Lungenerkrankung (basierend auf Wirkungen, die unter Leflunomid beobachtet wurden)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen ● <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Routinemäßig: Produktinformation, Packungsbeilage</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] weist darauf hin, dass das Risiko einer ILD bei Patienten erhöht ist, bei denen in der Vorgeschichte eine ILD unter der Behandlung mit Leflunomid auftrat. Lungensymptome, wie etwa anhaltender Husten und Dyspnoe, können ggf. ein Grund für den Abbruch der Therapie und weitere entsprechende Untersuchungen sein. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] führt die interstitielle Lungenerkrankung als sehr selten auf. ● <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-

		/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerer Hautreaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage. <ul style="list-style-type: none"> ○ Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff (besonders vorausgegangenes Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse, Erythema multiforme) oder einem der sonstigen Bestandteile ist in der Fachinformation [Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen] als Kontraindikation genannt. ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] weist daraufhin, dass im Falle einer ulzerativen Stomatitis die Anwendung von Teriflunomid abgebrochen werden sollte. Wenn Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut beobachtet werden, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche andere möglicherweise mit den Hautreaktionen in Verbindung stehende Behandlung beendet und unverzüglich das Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden. In diesen Fällen sollte den Patienten Teriflunomid nicht erneut verabreicht werden ○ Im Abschnitt 4.8 [Nebenwirkungen] der Fachinformation werden Exanthem und Akne als häufige Nebenwirkungen von Teriflunomid aufgeführt.
Auswirkungen auf das Pankreas	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen • <u>Zusätzlich</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit] erwähnt das Pankreas als eines der Organe, die hauptsächlich von toxischen Wirkungen betroffen sind. ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen]

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	wird Pankreatitis als sehr seltene Nebenwirkung aufgeführt.
Teratogenität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen (Schwangerschafts-bezogene Formulare) • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Internationales Schwangerschaftsregister (EU/ROW) ○ Schwangerschaftsregister (USA/Kanada) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen] weist daraufhin, dass Teriflunomid nicht angewendet werden darf bei Schwangeren oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit] stellt fest, dass die Anwendung von Teriflunomid bei Schwangeren sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption praktizieren, nicht empfohlen wird. Sie weist auch darauf hin, dass Frauen, die schwanger werden können, vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid bezüglich des Risikos schwerwiegender Schäden für den Fötus und der Notwendigkeit zuverlässiger Verhütungsmaßnahmen beraten werden müssen. Erwähnt wird, dass es ein Verfahren gibt, mit dessen Hilfe Frauen, die mit Teriflunomid behandelt werden und schwanger werden wollen, die Substanz beschleunigt aus dem Körper eliminieren können. ○ Das beschleunigte Auswaschverfahren ist ausführlicher beschrieben in der Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] sowie Abschnitt [5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften] unter der

		<p>Zwischenüberschrift „Elimination“.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit] informiert darüber, dass Teriflunomid bei Tieren, die humantherapeutische Dosen der Substanz erhielten, embryotoxisch und teratogen wirkte. • <u>Zusätzlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
<p>Schwerwiegende opportunistische Infektionen, einschließlich PML</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen (PML) • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Behandlung von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen ist. ○ Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat, wie in der Fachinformation, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen aufgeführt. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] enthält Empfehlungen zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Infektionen (kein Behandlungsbeginn im Falle aktiver Infektionen; Konsultation eines Arztes bei Auftreten von Infektionssymptomen; Erwägung einer Behandlungspause im Falle einer schwerwiegenden Infektion; Durchführung des Verfahrens zur beschleunigten Eliminierung des Wirkstoffs aus dem Körper und erneute Nutzen-Risiko-Abschätzung vor Wiederaufnahme der Behandlung). Erwähnt wird auch, dass die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Immunsuppressiva nicht geprüft wurde. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische

		<p>Eigenschaften] betont die immunmodulatorischen Eigenschaften von Teriflunomid und seine Auswirkungen auf die Lymphozyten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zusätzlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikationshilfen für Ärzte und Patienten (Schulungs-/Gesprächsleitfaden für verordnende Ärzte und Patientenkarte)
Kardiovaskuläre Effekte	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieses Risiko wird in der Produktinformation nicht erwähnt.
Malignome (einschließlich lymphoproliferative Erkrankungen)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] weist daraufhin, dass das Risiko für Malignome, insbesondere für lymphoproliferative Erkrankungen, bei Anwendung einiger anderer Wirkstoffe, die das Immunsystem beeinflussen, erhöht ist.
Periphere Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs ○ Noch laufende klinische Studien ○ Gezielter Fragebogen • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht-interventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig:</u> Produktinformation, Packungsbeilage. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] weist daraufhin, wenn ein Patient, der Teriflunomid einnimmt, eine bestätigte periphere Neuropathie entwickelt, ein Absetzen der AUBAGIO-Therapie und die Durchführung eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden sollte. ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen] werden Parästhesien als sehr häufige und Ischias, Karpaltunnelsyndrom, Hyperästhesien und Neuralgien als häufige Nebenwirkungen von Teriflunomid aufgeführt.

		Angegeben sind auch die tatsächlichen Inzidenzwerte von behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignissen, die für eine periphere Neuropathie sprechen.
Eingeschränkte Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung] informiert, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich keiner Dialyse unterziehen, nicht erforderlich ist. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die sich der Dialyse unterziehen, wurden nicht untersucht. Teriflunomid ist bei diesen Patienten nicht empfohlen. ○ Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist eine Kontraindikation wie in der Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen aufgeführt. ○ Die Fachinformation [Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften] führt aus, dass eine schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid hatte. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht vorgesehen
Potenzielle Off-Label-Anwendung bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieses Risiko wird in der Produktinformation nicht erwähnt.
Risiko von Wechselwirkungen (mit CYP2C8- und CYP1A2-Substraten, Warfarin, oralen Kontrazeptiva)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Fachinformation [Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ...] informiert über die erhöhte

		<p>Plasmaexposition von Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Teriflunomid; Vorsicht wird angeraten bei der gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid und Arzneimitteln, die durch CYP2C8 abgebaut werden (z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Im selben Abschnitt informiert die Fachinformation über die verminderte Plasmaexposition von Koffein (einem CYP1A2-Substrat) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Teriflunomid; Vorsicht wird angeraten bei der gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid und Arzneimitteln, die durch CYP1A2 abgebaut werden (z. B. Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), da deren Wirksamkeit in diesem Fall reduziert sein kann. ○ Die Fachinformation informiert im selben Abschnitt ebenfalls über eine Verminderung der INR um 25 %, wenn Warfarin zusammen mit Teriflunomid verabreicht wird; bei dieser Kombination wird daher eine engmaschige Kontrolle und Überwachung der INR empfohlen. ○ Der genannte Abschnitt der Fachinformation informiert über die erhöhte Plasmaexposition von Ethinylestradiol und Levonorgestrel bei gleichzeitiger Anwendung mit Teriflunomid; es wird auch klargestellt, dass eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva davon zwar nicht zu erwarten ist, dass die Interaktion aber bei der Wahl von Art und Dosis oraler Kontrazeptiva für Frauen, die mit Teriflunomid behandelt werden, beachtet werden sollte.
Wichtige fehlende Informationen		
Fehlende Information	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung
Anwendung bei Kindern	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage. ○ Die Fachinformation [Abschnitt

	<p>periodische Beurteilung in PSURs</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Studie mit pädiatrischen Teilnehmern geplant (EFC11759) ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung] weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren noch nicht nachgewiesen ist. Es gibt im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose keinen relevanten Nutzen von Teriflunomid bei Kindern im Alter von 0 bis 10 Jahren. Es liegen keine Daten vor.</p>
<p>Anwendung in Kombination mit MS-Medikamenten (außer IFN-β und Glatirameracetat)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Routinemäßige Pharmakovigilanz und periodische Beurteilung in PSURs • <u>Zusätzlich</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtinterventionelle Langzeitstudie zur Sicherheit (EUPASS) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßig</u>: Produktinformation, Packungsbeilage. <ul style="list-style-type: none"> ○ In der Fachinformation [Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung] wird darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Verabreichung mit antineoplastischen Substanzen oder anderen Immunsuppressiva, die zur MS-Behandlung eingesetzt werden, nicht geprüft wurde. Es wird auch festgestellt, dass in Studien zur Sicherheit, in denen Teriflunomid gleichzeitig mit Interferon-beta und Glatirameracetat verabreicht wurde, keine speziellen Sicherheitsprobleme auftraten, dass aber die langfristige Sicherheit dieser Kombinationen bei MS nicht nachgewiesen ist. Zusätzlich werden Empfehlungen für die Umstellung von anderen Arzneimitteln auf Teriflunomid und umgekehrt für Patienten gegeben, bei denen eine andere MS-Therapie bereits durchgeführt wird bzw. geplant ist.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

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

Gegenwärtig ergeben sich keine weiteren von den unter 3.4.1 bis 3.4.3 genannten abweichenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4 beziehen sich auf die Fachinformation [1], den EPAR [2] und den Risk Management Plan [3] des zu bewertenden Arzneimittels Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. sanofi-aventis groupe (2013): Fachinformation von AUBAGIO.
2. European Medicines Agency (EMA) (2013): Assessment report, AUBAGIO, International non-proprietary name: TERIFLUNOMIDE, Procedure No. EMEA/H/C/002514/0000. [Zugriff: 23.09.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf.
3. sanofi-aventis groupe (2013): EU RISK MANAGEMENT PLAN Teriflunomide (HMR1726) Aubagio®.