

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

Fingolimod (Gilenya[®])

Novartis Pharma GmbH

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
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
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	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	88
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	107
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	109
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: IFN- β -und Glatirameracetat-Präparate	11
Tabelle 3-2: Drei Subtypen bei Multipler Sklerose wurden identifiziert (12)	16
Tabelle 3-3: Risikofaktoren für die Entwicklung der RRMS (13-17)	18
Tabelle 3-4: Klinische Risikofaktoren für die Progression der MS (13;14)	24
Tabelle 3-5: MRT-Verfahren zur Identifizierung von MS-Läsionen (11).....	27
Tabelle 3-6: Tabelle nach den Daten von Murphy et al. (76): Vergleich der Quality of Life-Werte der zu einer Gesamtgruppe „MS“ zusammengefassten Patienten mit den Werten von Patienten ohne MS.....	31
Tabelle 3-7: Es gibt Optimierungsbedarf bei dem wahrgenommenen Verträglichkeitsprofil der derzeitigen krankheitsmodifizierenden Therapien (78).....	35
Tabelle 3-8: Fingolimod hat das Potenzial, wichtige klinische Bedürfnisse in Bezug auf krankheitsmodifizierende Therapien zu erfüllen.....	36
Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenzzahlen und Patientenzahlen in Deutschland.....	38
Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz der MS in Deutschland (83;87;90)	39
Tabelle 3-11: Entwicklung der Prävalenz der MS in Deutschland in 5 Jahren je 100.000 Einwohner	41
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	44
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b).....	54
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b).....	56
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b).....	57
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anwendungsgebiete a1, a2 und b.....	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b).....	61
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-20: 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) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)	71

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)..... 77

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (107)..... 93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überblick über die an der Pathogenese der MS beteiligten Komponenten des Immunsystems (21):.....	20
Abbildung 3-2: Entzündliche und neurodegenerative Komponente der RRMS (14)	22
Abbildung 3-3: Die klinische Progression der MS wird durch das Zusammenspiel zwischen Schädigung und Reparaturmechanismen bestimmt (41;42).....	24
Abbildung 3-4: Originalabbildung aus Bronnum-Hansen et al., 2004: Überlebenswahrscheinlichkeit von MS-Patienten im Vergleich zur entsprechenden Gesamtbevölkerung (73)	28
Abbildung 3-5: MS-bedingte Symptome nach Häufigkeit der Nennung bei n=5.445 Patienten des deutschen MS-Registers (75)	30
Abbildung 3-6: Verteilung der Vollzeit, Teilzeit oder nicht arbeitsfähigen Patienten nach EDSS-Wert (77)	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
Abs	Auto-antibodies (Autoantikörper)
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
Ag	Autoantigen
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
APC	Antigen-Presenting Cell (Antigenpräsentierende Zelle)
ARR	Annualized Relapse Rate (jährliche Schubrate)
AST	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
ATC-Code/-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code/ Index
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BHS	Blut-Hirn-Schranke
bzw.	beziehungsweise
C(X)CR	Chemokinrezeptor
Ca ²⁺	Calcium-Ion
ca.	circa
CAMs	Cell Adhesion Molecules (zelluläre Adhäsionsmoleküle)
CBC	Complete Blood Count (Großes Blutbild)
CDMS	Clinically definite multiple sclerosis (klinisch definitive Multiple Sklerose)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Disease-modifying therapy (krankheitsmodifizierende Therapie)
EDSS	Expanded Disability Status Scale

EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Gesundheitsfragebogen der EuroQuol-Gruppe
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FI	Fachinformation
FSQ	Functional Status Questionnaire
FTY720	Fingolimod
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
i. m.	Intramuskulär
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IFN	Interferon
IFN- α	Interferon α
IFN- β	Interferon β
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KO	Körperoberfläche
LT	Lymphotoxin
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite

Na ⁺	Natrium-Ion
NO	Stickstoffmonoxid
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierende Multiple Sklerose)
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
s. c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
(S)GOT	(Serum)-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
(S)GPT	(Serum)-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
T1/T2	Relaxationszeiten T1/T2
TCR	T-cell-receptor (T-Zell Rezeptor)
TGF	Transforming Growth Factor (Transformierender Wachstumsfaktor)
TNF α	Tumornekrosefaktor
ULN	Upper Limit of Normal
vs.	versus
vgl.	vergleiche
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel
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 β (IFN- β)-1a 30 μg i. m. (Avonex[®]) (1) für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon, die aber noch keine ausreichende Therapie mit Beta Interferonen erhalten haben und für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (siehe auch Abschnitt 3.1.2)

Glatirameracetat (Copaxone[®]) 20 mg s. c. (2) für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben (siehe auch Abschnitt 3.1.2)

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 zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 01. Juli 2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-04-15-D-004). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (gemäß Beratungsprotokoll) (3):

- Im Anwendungsgebiet zu a:
 - 1) Für Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben: Glatirameracetat.
 - 2) Für Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit Beta Interferonen erhalten haben: Beta-Interferon 1a oder 1b.
- Im Anwendungsgebiet zu b: Beta-Interferon 1a oder 1b

Die Unterteilung des Anwendungsgebiets in die Untergruppen a und b ergibt sich dabei aus der zugelassenen Indikation. In der Zulassung wird zwischen Gruppen von Patienten wie folgt unterschieden:

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

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

Unter a1 sind somit therapietreue Patienten, die auf IFN- β nicht respondieren (Akronym: Non-Responder im Anwendungsgebiet a1, compliant) zu verstehen, unter a2 nicht-therapietreue Patienten, die auf IFN- β nicht respondieren (Akronym: Non-Responder im Anwendungsgebiet a2, non-compliant). Unter b sind Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zu verstehen (Akronym: Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS im Anwendungsgebiet b).

Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien:

Glatirameracetat ist als Copaxone[®] seit 2004 in der EU für die Therapie der RRMS zugelassen und verfügbar. Aus der Gruppe der β -Interferone sind vier Präparate in Deutschland als Therapie bei RRMS zugelassen und verfügbar. Die ersten IFN-Präparate wurden in den 90er Jahren in Europa eingeführt, die Präparate können intramuskulär (Avonex[®]) oder subkutan (Extavia[®], Betaferon[®] und Rebif[®]) verabreicht werden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: IFN- β -und Glatirameracetat-Präparate

Merkmal	Basistherapien				
	Extavia [®] (4)	Betaferon [®] (5)	Rebif [®] (6)	Avonex [®] (1)	Copaxone [®] (2)
Generische Bezeichnung	IFN- β -1b	IFN- β -1b	IFN- β -1a	IFN- β -1a	Glatirameracetat
Darreichungsformen	250 μ g s. c.	250 μ g s. c.	22 μ g s. c. 44 μ g s. c.	30 μ g i. m.	20 mg s. c.
Häufigkeit	Jeden 2. Tag	Jeden 2. Tag	3x wöchentl.	1x wöchentl.	Täglich
Aufbewahrung ^b	RT	RT	2-8°C	2°-8°C	2°-8°C
Einführung in Europa	2008	1995	1998	1997	2004
ATC-Code ^a	L03 AB 08	L03 AB 08	L03 AB 07	L03 AB 07	L03 AX 13

a: ATC - anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
b: RT – Raumtemperatur

In dem oben angeführten Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden für zwei Patientengruppen β -Interferone als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Eine nichtmedikamentöse Behandlung wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss ausgeschlossen.

Aus der Gruppe der β -Interferone sind wie oben aufgeführt vier Präparate in Deutschland als Therapie bei RRMS zugelassen und verfügbar (Tabelle 3-1): IFN- β -1a i. m. (Avonex[®]), IFN- β -1a s. c. (Rebif[®]) und IFN- β -1b s. c. (Extavia[®], Betaferon[®]).

Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss liegt für keines der Präparate vor. Der Gemeinsame Bundesausschuss betrachtet die β -Interferone (sowie Glatirameracetat) in der Gesamtschau der Evidenz als nahezu gleichwertig

(Protokoll Beratungsgespräch 01.07.2011) (3). Alle IFN- β -Präparate gehören demnach zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.

Die Wirtschaftlichkeit aller IFN- β -Präparate wurde bereits vom G-BA festgestellt (3). Die IFN- β -Präparate haben sich in der Anwendung bewährt. Der G-BA gibt die Verordnungshäufigkeit gemäß Arzneiverordnungsreport 2010 (7) in dieser Klasse in Deutschland für 2009 mit 313.000 an. IFN- β -1a i. m. ist zusammen mit IFN- β -1b s. c. das am häufigsten verordnete β -Interferon (je 4,0 Mio. DDDs), wobei die Anzahl der verordneten Tagesdosen für IFN- β -1a i. m. im Vergleich zum Vorjahr gestiegen ist, die Verordnung von IFN- β -1b s. c. dagegen rückläufig ist. IFN- β -1a i. m. setzt sich damit in der praktischen Anwendung von den anderen IFN- β -Präparaten ab. Unter allen derzeit etablierten immunmodulatorischen Basistherapien der RRMS erfüllt daher IFN- β -1a i. m. die besten Voraussetzungen für einen praxisrelevanten Vergleich. Auch hinsichtlich der Aussagekraft eines direkten Vergleichs mit der neuen Therapieoption Fingolimod eignet sich IFN- β -1a i. m. am besten. Für IFN- β -1a i. m. liegen direkte vergleichende Daten aus einem RCT, der TRANSFORMS-Studie, vor. IFN- β -1a i. m. wird einmal wöchentlich appliziert. Gegenüber den mehrmals wöchentlichen s. c. Gaben der anderen Basistherapeutika ist die Verabreichungsfrequenz somit wesentlich niedriger. Da die Head-to-Head-Studie TRANSFORMS komplett verblindet sein sollte, wurde ein Double-Dummy-Design gewählt. Dabei ließ die relativ geringe Applikationsfrequenz auch die Verabreichung von Placebo-Injektionen vertretbar erscheinen, da die Belastung der Probanden auf ein Minimum reduziert werden konnte. Aus patientenrelevanten und wissenschaftlichen Gesichtspunkten wurde – unter Berücksichtigung der vom G-BA im geführten Beratungsgespräch am 01.07.2011 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β -1a i. m. als aktiver Komparator für die Patientengruppen a2) und b (siehe oben) gewählt.

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.

Wie oben dargestellt hat ein Beratungsgespräch stattgefunden, in dem die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Fingolimod festgelegt wurden. Von dieser Festlegung wird nicht abgewichen. Die Auswahl der für den Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der vom G-BA festgelegten Klasse der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird in obigem Abschnitt 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 verfügbaren IFN- β -Präparate zur Behandlung der RRMS wurden über das Online-Portal der Roten Liste 2011 (8) identifiziert (Gruppe 51.1.B.1.1.1.2. Interferon beta). Die Fachinformationen der erwähnten MS-Therapeutika waren über das Online-Portal www.fachinfo.de zugänglich.

Zur Auswahl eines zweckmäßigen Vergleichspräparats aus der Gruppe der IFN- β -Präparate wurden Verordnungszahlen aus dem Arzneiverordnungsreport 2010 zitiert (7). Der Report wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss als Quelle für die Verordnungszahlen angeführt (s. Niederschrift zum Beratungsgespräch) (3).

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) Biogen Idec Limited. Fachinformation Avonex[®] 30 Mikrogramm/0,5ml. www.fachinfo.de 2010 March [cited 2011 Mar 11]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (2) Teva, Sanofi Aventis. Fachinformation Copaxone[®] 20mg/ml. www.fachinfo.de 2009 March [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-04-15-D-004. Datum des Gesprächs: 01.07.2011. Erhalt der Niederschrift: 13.07.2011.
- (4) Novartis Pharma. Fachinformation Extavia[®]. www.fachinfo.de 2009 November [cited 2011 Mar 23];
- (5) Bayer Schering Pharma. Fachinformation Betaferon[®] 250 Mikrogramm/ml. www.fachinfo.de 2011 January [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (6) Merck. Fachinformation Rebif[®] 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. www.fachinfo.de 2010 August [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (7) Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2010. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.

- (8) Rote Liste Online. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Gruppe 51.1.B.1.1.1.2 Interferon beta. 2011.

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.

3.2.1.1 Krankheitsbild - Subtypen der MS und ihre Verlaufsformen

MS ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Myelinhüllen im zentralen Nervensystem (ZNS) angreift, zu neurologischer Symptomatik und häufig zu schwerer Behinderung führt. MS ist die häufigste Ursache für neurologische Behinderung bei jüngeren Erwachsenen (Gipfel in der 3. und 4. Dekade) und betrifft dreimal so häufig Frauen wie Männer.

Die Erkrankung hat große Auswirkungen physischer, psychologischer, sozialer und finanzieller Art für Patienten und Angehörige und bringt ökonomische sowie soziale Belastungen für Gesundheitswesen und Gesellschaft mit sich.

MS ist eine höchst heterogene Erkrankung. Es wurden drei Subtypen identifiziert, die sich hinsichtlich des Musters der klinischen Symptomatik wie der Häufigkeit der Schübe und der Progressionsrate der Erkrankung unterscheiden (Tabelle 3-2).

Man unterscheidet prinzipiell zwei grundlegende Verläufe. Bei ca. 15 % der Patienten entwickelt sich von Anfang an schleichend eine progrediente Verschlechterung ihrer neurologischen Funktion, die sogenannte primär progrediente MS (PPMS). Die Mehrzahl der MS Patienten (ca. 55 % laut MS-Register) zeigt eine Verlaufsform, die als schubförmig remittierende MS (relapsing remitting MS, RRMS) beginnt. Innerhalb von 10 Jahren entwickeln mehr als 50 % der RRMS Patienten eine chronisch zunehmende neurologische Behinderung (mit oder ohne akute Schübe) und gehen damit in eine sekundär progrediente MS (SPMS) über (9). Schübe werden als die klinische Expression von akuten entzündlichen, fokalen Läsionen verstanden, während die Progression der Behinderung eine chronische Demyelinisierung, Axonverluste und Gliosis widerspiegeln.

Die Kategorie des klinisch isolierten Syndroms (KIS) wurde verwendet, um das erste demyelinisierende Ereignis (den ersten Schub) zu beschreiben, das auf MS hinweist (10;11),

bevor ein zweiter MS-Schub die Diagnose einer klinisch definitiven MS nach den McDonald-Kriterien erlaubt, siehe Abschnitt 3.2.1.2.7 (10;11).

Die Einteilung in die klinischen Subtypen ist nützlich für die Definition von Patienten zum Einschluss in klinische Prüfungen und zur Anwendung von Behandlungsalgorithmen (12).

RRMS und SPMS sind möglicherweise unterschiedliche Stadien einer Erkrankung, während für die PPMS differente Prozesse verantwortlich sein könnten. Fingolimod wurde für die Behandlung von Patienten mit RRMS entwickelt. Im Weiteren soll daher lediglich auf diese Form weiter eingegangen werden.

Tabelle 3-2: Drei Subtypen bei Multipler Sklerose wurden identifiziert (12)

Typ	Merkmale	Visuell
Schubförmig remittierend (RRMS)	Gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Anfälle (Schübe) mit neurologischen Symptomen, gefolgt von einer vollständigen, partiellen oder keiner Funktionserholung. Ein Schub dauert per Definition mindestens 24 Stunden und kann über mehrere Tage bis Wochen verlaufen. Die Erholung von einem Schub dauert Wochen oder Monate.	<p>Akute Schübe mit vollständiger oder partieller Erholung; dazwischen stabil</p>
Sekundär progredient (SPMS)	Beginnt zunächst mit einem schubförmigen Verlauf und entwickelt sich später in eine progrediente Erkrankung mit zunehmender neurologischer Behinderung. Die progrediente Phase der Erkrankung kann kurz nach dem Auftreten von MS oder erst nach Jahren oder Jahrzehnten beginnen.	<p>Beginnt schubförmig, danach Progression mit oder ohne Schübe</p>
Primär progredient (PPMS)	Gekennzeichnet durch graduelles, aber stetiges Fortschreiten der Behinderung, ohne erkennbare Schübe oder Erholungsphasen. Bei dieser Form der Erkrankung ist das durchschnittliche Alter bei Auftreten höher als bei RRMS (etwa 40 Jahre).	<p>Progression seit dem Auftreten, keine Schübe, kontinuierliche oder schrittweise Progression</p>

3.2.1.2 Schubförmige Multiple Sklerose

Im Folgenden wird das Krankheitsbild RRMS anhand übergreifender Aspekte beschrieben. Diese grundlegenden Aspekte gelten sowohl für die Gesamtheit der RRMS-Patienten wie auch für die Zielpopulation, für die Fingolimod gemäß Zulassung infrage kommt.

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

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

Diese Zielpopulation besteht somit aus Patienten, die trotz Behandlung mit IFN- β eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (Non-Responder/Therapieversager) und Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS, also Patienten mit hochaktiver RRMS. Aus dem Beratungsgespräch beim G-BA hat sich innerhalb der IFN Non-Responder die Unterscheidung nach Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer IFN- β -Therapie angesprochen haben und Patienten, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN- β erhalten haben, ergeben.

Die Definition einer hochaktiven RRMS erfolgt rein aus der Indikation von Fingolimod. In der medizinischen Fachliteratur wird eine entsprechende Klassifizierung nicht vorgenommen. Die Beschreibung der Erkrankung und der Zielpopulation hinsichtlich Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie kann daher ausschließlich nur anhand der gesamten RRMS-Population vorgenommen werden. In den jeweiligen Unterkapiteln wird der Bezug zur Zielpopulation gemäß zugelassener Indikation soweit möglich hergestellt.

3.2.1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der MS ist bis heute ungeklärt. Es wird allgemein vermutet, dass die MS durch einen Autoimmunprozess mediiert wird, möglicherweise durch eine Infektion getriggert und durch eine genetische Prädisposition überlagert.

Es konnten mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung von MS identifiziert werden (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Risikofaktoren für die Entwicklung der RRMS (13-17)

Risikofaktor	Bemerkungen
Weibliches Geschlecht	Prävalenz von RRMS (jedoch nicht von PPMS) ist bei Frauen höher als bei Männern (2,9:1; s. Tabelle 3-10)
Alter 20-40 Jahre	Krankheit tritt am häufigsten in dieser Altersgruppe auf
Größerer Abstand vom Äquator	Prävalenz nimmt mit größerer Entfernung vom Äquator oder abnehmender Exposition gegenüber UV-Licht tendenziell zu
Ernährung mit niedrigem Vitamin-D-Gehalt	Vitamin D in der Nahrung kann vor der Entwicklung von MS schützen (Vitamin D kann bei ausreichender Exposition gegenüber UV-Licht auch in der Haut gebildet werden)
Frühe Exposition gegenüber Virusinfektionen	Exposition gegenüber dem Epstein-Barr-Virus und anderen Viren in der Kindheit können das Risiko der Entwicklung von MS erhöhen
Genetische Anfälligkeit	Studien an eineiigen und zweieiigen Zwillingen ergaben, dass genetische Faktoren eine gewisse Rolle bei der Erhöhung des Risikos spielen
Rauchen	Starkes Rauchen ist mit erhöhtem Risiko der Entwicklung von MS verbunden

Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf werden in Kapitel 3.2.1.2.6 dargestellt.

3.2.1.2.2 Pathogenese der RRMS

Eine Hypothese zur Erklärung des Zusammenbruchs der Immunregulation bei MS ist molekulare Mimikry. Dabei generiert eine normalerweise adäquate Reaktion auf eine Infektion eine inadäquate Entzündungsreaktion gegen Komponenten der Oligodendrozyt-Myelin-Unit. Wie bei allen organspezifischen Autoimmunerkrankungen resultiert dieser systemische Defekt in zeitlich und räumlich separierten Läsionen im Zielorgan, bei MS im ZNS.

Bei MS werden Lymphozyten, die normalerweise zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen unterscheiden können, autoaggressiv (oder autoreaktiv), das heißt, sie erkennen gesunde Zellen fälschlicherweise als körperfremd und greifen sie wie Erreger an. Bei MS werden normale endogene Myelinproteine irrtümlicherweise im Lymphknoten als Antigene präsentiert (18). Durch diese Exposition werden naive T-Zellen aktiviert. Diese autoaggressiven Lymphozyten proliferieren und reifen in den Lymphknoten, bevor sie in das Blut wandern und über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS gelangen. Im ZNS treffen diese aktivierten T-Zellen erneut auf Myelin-Antigene, erkennen diese und aktivieren Mikrogliazellen (Makrophagen-ähnliche Zellen im ZNS); die Mikrogliazellen präsentieren die Myelin-Antigene wiederum den T-Zellen und ein pro-inflammatorischer Kreislauf beginnt. Toxische Entzündungsmediatoren führen zu Demyelinisierung und Schädigung von Axonen und Glia (18-20).

Es hat sich gezeigt, dass insbesondere die Schädigung der Axone bereits im Frühstadium der MS auftritt und den weiteren Erkrankungsverlauf determiniert. In Abbildung 3-1 sind die wichtigsten immunpathogenetischen Schritte und die daran beteiligten Immunmediatoren schematisch dargestellt (21).

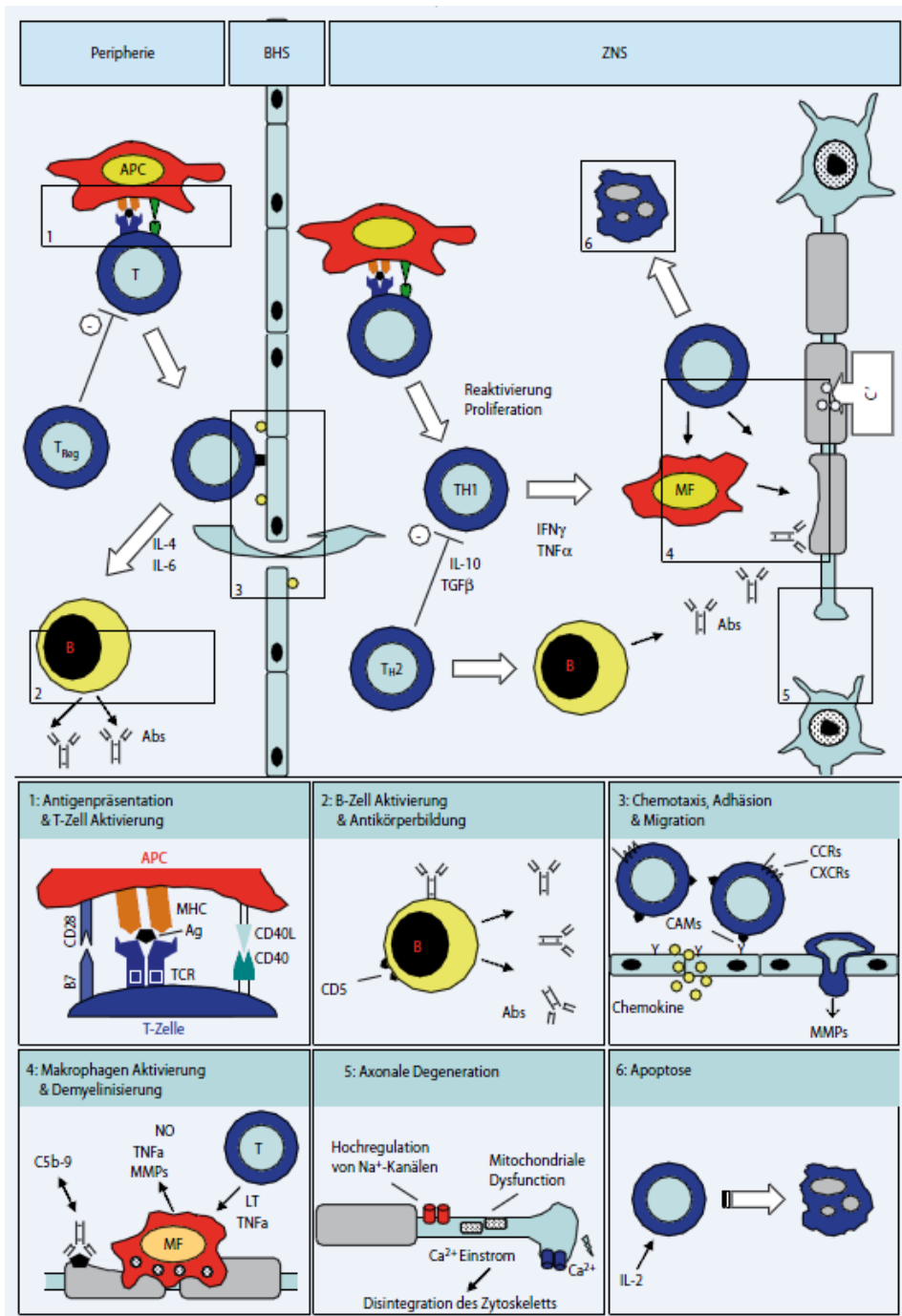


Abbildung 3-1: Überblick über die an der Pathogenese der MS beteiligten Komponenten des Immunsystems (21):

Autoreaktive T-Zellen (T) in der Peripherie erkennen ihr spezifisches Autoantigen (Ag), welches ihnen von antigenpräsentierenden Zellen (APC) über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) Klasse II angeboten wird. Dies bedarf der Interaktion mit dem (TCR) und dem gleichzeitigen Vorhandensein kostimulatorischer Signale (CD28, B7, CD40, T-Zell-Rezeptor CD40L; dargestellt in 1). Die aktivierten T-Zellen können die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und das zentrale Nervensystem (ZNS) infiltrieren. Der Vorgang der transendothelialen Migration wird von einem komplexen Zusammenspiel aus zellulären Adhäsionsmolekülen (CAMs), Chemokinen und Chemokinrezeptoren (CCRs, CXCRs) sowie Matrixmetalloproteinasen (MMPs) reguliert (dargestellt in 3). Innerhalb des ZNS werden die T-Zellen reaktiviert und stimulieren Mikrogliazellen und Makrophagen. Dies führt zu einer gesteigerten Phagozytose und einer vermehrten Produktion von Zytokinen und freien Radikalen, wie z. B. TNF α , Lymphotoxin (LT) und Stickstoffmonoxid (NO), welche letztlich die

Demyelinisierung und den axonale Schaden hervorrufen (dargestellt in 4). Autoantikörper (Abs), welche von B-Zellen (B) produziert werden, tragen ebenfalls zur Gewebeerstörung bei (dargestellt in 2). Zudem können sie die Komplementkaskade aktivieren, was die Bildung des sog. Membran-Angriffs-Komplexes (C5b-9) zur Folge hat und zur Auflösung der Zielstruktur führt (dargestellt in 4). Die Hochregulation von Na⁺- und Ca²⁺-Kanälen auf den Axonen sowie eine gestörte Mitochondrienfunktion fördern ebenfalls die axonale Degeneration (dargestellt in 5). Die Entzündungsreaktion wird durch ein Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Zytokine, wie z. B. IL-10, TGFβ oder auch IL-2, welches Apoptose in T-Zellen induzieren kann, reguliert (dargestellt in 6).

3.2.1.2.3 Klinisches Bild der RRMS

Akute Schübe

RRMS ist klinisch gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Episoden mit neurologischer Dysfunktion, sogenannte Schübe, gefolgt von Wiederherstellung variablen Ausmaßes und Perioden klinischer Stabilität.

Akute Schübe erfordern in der Regel eine Akuttherapie mit Kortikosteroiden, milde Symptome können jedoch auch ohne Behandlung innerhalb von Tagen bis Wochen abklingen (13). Die berichtete Schubhäufigkeit variiert dabei erheblich (22). Die mittlere jährliche Schubrate der in Phase III-Zulassungsstudien für krankheitsmodifizierende Therapeutika (DMTs) aufgenommenen Patienten lag zu Studienbeginn zwischen 1,2 und 1,8 (23-28). Der Trend zu einer Reduzierung der jährlichen Schubrate zu Studienbeginn auf 1,0 bis 1,5 in jüngeren Phase III-Studien (29-31) könnte auf die weitverbreitete Anwendung von DMT und eine Änderung der Diagnosekriterien zurückzuführen sein, durch welche die Aufnahme von Patienten in einem früheren Krankheitsstadium als bei vergangenen Pivotstudien möglich ist (10;32;33).

Auch in Remissionsphasen zwischen den Schüben kann es dennoch zu subklinisch irreversiblen Gewebeschädigungen kommen, die erst später manifest werden (34;35). Bereits bei KIS finden sich bei einer Vielzahl von Patienten multiple entzündliche Läsionen und Hinweise auf hirnatrophyische Prozesse in der Magnetresonanztomographie (MRT). Auch in klinischen Remissionsphasen der RRMS zeigen MRT-Befunde, dass im ZNS subklinisch ein progredienter, entzündlich-degenerativer Prozess abläuft. Im subklinischen Stadium ist dieser neurodegenerative Prozess bereits durch Messungen der Progredienz von Hirnvolumenverlusten zu erfassen. In längeren Zeitverläufen überschreiten die Substanzverluste einen Schwellenwert und kommen klinisch als Progression der Behinderung zum Tragen.

Die folgende Abbildung 3-2 (aus Compston and Coles) (14) zeigt schematisch sowohl die akut-entzündliche Komponente der RRMS in Form von Schubaktivität und Entzündungsaktivität im MRT als auch die neurodegenerative Komponente.

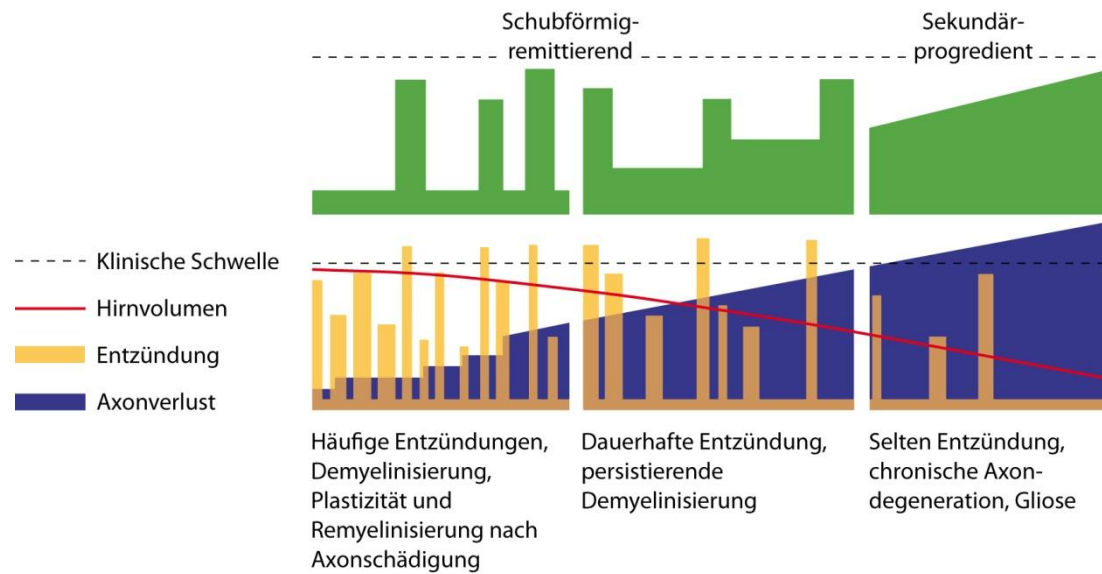


Abbildung 3-2: Entzündliche und neurodegenerative Komponente der RRMS (14)

Die Schubhäufigkeit lässt eine Aussage über die Ausprägung der Erkrankung zu (siehe auch Abschnitt 3.2.1.2.6). Wie oben erwähnt, kann sich die Schubhäufigkeit von Patient zu Patient erheblich unterscheiden. Milde Verläufe sind im Gegensatz zu schweren, hochaktiven Verläufen durch eine geringere Frequenz und Schwere der Schübe gekennzeichnet. Auch unter immunmodulatorischer Behandlung treten bisweilen Schübe auf. Verändert sich die Schubhäufigkeit durch eine Behandlung nicht oder steigt sogar an, so spricht man von einem Therapieversagen (36). Die zugelassene Indikation von Fingolimod definiert die relevanten Patientengruppen unter anderem anhand der Schubhäufigkeit. Die Definition einer hohen Krankheitsaktivität beinhaltet dabei mindestens 1 Schub pro Jahr unter IFN- β -Therapie oder mindestens 2 Schübe in einem Jahr mit Behinderungsprogression ohne immunmodulatorische Therapie. Um die Definition einer hohen Krankheitsaktivität zu erfüllen, müssen daneben aber noch einige MRT-Kriterien erfüllt sein (siehe 3.2.1.2.6).

3.2.1.2.4 Progression der Behinderung und deren klinische Dokumentation

Die irreversible Behinderung resultiert bei RRMS aus zwei verschiedenen Mechanismen: aus der inkompletten Erholung der neurologischen Funktion nach Schüben und aus chronisch-neurodegenerativen Prozessen.

Die Behinderung bei Multipler Sklerose ist durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensitivitätsstörungen gekennzeichnet. Die Erkrankung hat einen äußerst variablen und unvorhersehbaren Verlauf, der die Bewertung der Krankheitsprogression erschwert. Klinisch unterscheiden sich milde bis schwere, hochaktive Verläufe, die teilweise auch schlecht auf bisher verfügbare Basistherapien ansprechen (Therapieversager) (36). Verläufe rasch fortschreitender, schwerer RRMS sind dabei gekennzeichnet durch eine hohe Zahl an

Schüben, die mit einer Behinderungsprogression assoziiert sind (Definition siehe Fingolimod-Indikation, Modul 2, Tab 2-3).

Die Behinderung wird bei MS anhand des EDSS (Expanded Disability Status Scale) (37) oder des MS Functional Composite (MSFC) (38) bewertet. In der Alltagspraxis wird die EDSS-Skala bei Neurologen am häufigsten eingesetzt. Der EDSS-Score beginnt bei 0 (normaler neurologischer Befund), endet bei 10 (Tod durch MS) und ist in Halbpunkteschritte unterteilt. Um eine echte, anhaltende Progression von entzündlicher, schubförmiger Krankheitsaktivität oder -variabilität zu unterscheiden, wird empfohlen, dass eine Änderung des EDSS-Wertes um einen Punkt durch eine zweite Bewertung nach 3 oder 6 Monaten zu bestätigen ist. Der EDSS ist eine nicht-lineare, ordinale Skala, stark nach der Gehfähigkeit gewichtet und berücksichtigt wenig andere Auswirkungen von MS (z. B. Erschöpfung, kognitive Funktionsstörungen, Schmerzen oder Depression). Zur Überwindung der Einschränkungen des EDSS wurde eine neue Skala entwickelt, der MSFC.

Der MSFC evaluiert die oberen (9-Hole Peg Test) und unteren Extremitäten (Timed 25-Foot Walk) und kognitiven Funktionen (PASAT 3, paced auditory serial addition test) (38). Die MSFC-Skala korreliert besser mit MRT-Befunden als der EDSS, weist bessere Skaleneigenschaften auf (39) und ist empfindlicher gegenüber Veränderungen (40), weshalb er zunehmend in klinischen Studien als sekundäres Zielkriterium ergänzend zum EDSS verwendet wird.

3.2.1.2.5 Mechanismen der Progression

Die Mechanismen einer Progression unterscheiden sich zwischen den Schweregraden der RRMS nicht. Der Grad der Progression der Behinderung hängt aber vom Gleichgewicht zwischen der Schädigung des ZNS und dem Umfang der endogenen Reparaturmechanismen ab.

Die Betrachtung der MS als entzündliche und als neurodegenerative Erkrankung hat bedeutende Auswirkungen auf die Behandlung (34). Schutz und Reparatur des Nervensystems sind demnach für die Therapie genauso wichtig wie die Verringerung der Entzündung (34).

Der Axonverlust scheint bei MS die Hauptdeterminante einer Langzeitbehinderung zu sein (13). Es gibt jedoch Belege dafür, dass eine gewisse Axonschädigung teilweise reversibel sein kann (13). Geschädigte Axone können teilweise remyelinisiert werden, zumindest im frühen Verlauf der Erkrankung (13). Die Prozesse der Entzündung und Neurodegeneration, die bei MS auftreten, können somit bis zu einem gewissen Maße durch endogene Reparaturmechanismen überwunden werden (13). Das Fortschreiten der Behinderung wird höchstwahrscheinlich vom Zusammenspiel zwischen Axon- beziehungsweise Gliaschädigung und endogenen Reparaturmechanismen bestimmt (Abbildung 3-3) (41;42).

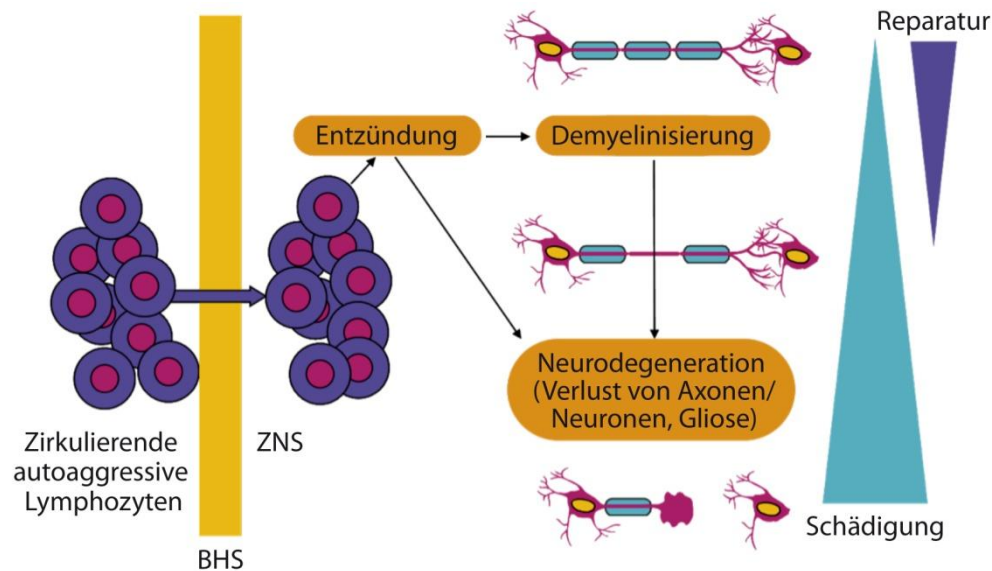


Abbildung 3-3: Die klinische Progression der MS wird durch das Zusammenspiel zwischen Schädigung und Reparaturmechanismen bestimmt (41;42)

3.2.1.2.6 Progression der Behinderung und klinische MRT Prädiktoren

Der individuelle Verlauf der MS bei einem individuellen Patienten ist schwer vorherzusagen, da die Krankheit, wie oben beschrieben, sehr heterogen ist (15). In einer Population, die noch vor der häufigen Anwendung von DMT untersucht wurde, trat nach 6-10 Jahren bei 30 %-40 % der Patienten mit RRMS eine Akkumulation von Behinderungen und eine Progression zu SPMS auf (14). Es wurden Risikofaktoren für die Progression identifiziert (Tabelle 3-4) (14).

Tabelle 3-4: Klinische Risikofaktoren für die Progression der MS (13;14)

Risikofaktor	Bemerkungen
Häufige/längere Schübe	Häufige, schwere Schübe zu Beginn der Erkrankung haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, zu einer schlechten Prognose zu führen.
Motorische Symptome	Patienten mit überwiegend visuellen und/oder sensorischen Symptomen haben eine bessere Prognose als diejenigen mit motorischen Funktionsstörungen und/oder Gleichgewichtsproblemen.
Spätes Auftreten der Erkrankung	Je später das Auftreten von MS, desto wahrscheinlicher ist sie progredient.
Männliches	Männer mit MS haben eine schlechtere Prognose als Frauen.

Risikofaktor	Bemerkungen
Geschlecht	
Rauchen	Starkes Rauchen ist mit erhöhtem Risiko der Progression von MS verbunden.

Klinische und MRT-Prädiktoren zur Prognose des Langzeitverlaufes der RRMS

Bestimmte klinische und MRT-Prädiktoren ermöglichen frühzeitig im Krankheitsverlauf der RRMS eine gewisse prognostische Einschätzung des Langzeitverlaufs hinsichtlich der Progression der physischen und kognitiven Behinderung.

Solche klinischen Progressionsprädiktoren sind die Zeitspanne von KIS bis zur klinisch definitiven MS (CDMS) und die Schubfrequenz in den ersten 5 Jahren der RRMS. Die Reduktion der Schubfrequenz ist daher auch ein bedeutendes Therapieziel. Fingolimod ist zugelassen für Patienten mit hochaktiver RRMS. Dabei wird unterschieden zwischen Therapieversagern (IFN- β -Non-Responder) mit mindestens einem Schub pro Jahr und Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS, die definiert wird durch zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression pro Jahr, beides gilt, sofern die unten genannten MRT-Kriterien ebenfalls erfüllt sind. Zu den MRT-Variablen, die mit einer schnelleren Krankheitsprogression korreliert sind, gehören eine hohe Anzahl und ein hohes Gesamtvolumen von T1- und T2-Läsionen im MRT (43-47) und das Vorliegen von Gadolinium (Gd)-anreichernden Läsionen bei Auftreten der Krankheit (48;49). Bei entsprechender Schubhäufigkeit (siehe oben) wird bei Vorliegen einer oder mehr Gd-anreichernder Läsionen oder einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten Untersuchung von einer rasch fortschreitenden schweren RRMS gesprochen (s. Indikation von Fingolimod, Modul 2, Tab 2-3). Bei IFN-vortherapierten Patienten spricht man bereits bei 9 T2-hyperintensiven Läsionen und mindestens einer Gd-anreichernden Läsion von einem hochaktiven Verlauf und klassifiziert diese als Non-Responder. Außerdem korreliert eine frühe Hirnatrophie (47), Läsionen im Rückenmark oder in der infratentoriellen Region (49-51) und auffällige MRT-Befunde bei Patienten mit Sehnervenentzündung (52) mit einer raschen Progression.

Bei KIS Patienten war ein abnormes MRT ein kritischer prognostischer Faktor für eine Konversion zu CDMS innerhalb der nächsten 12 Monate (45).

Die MS-bedingte Hirnatrophie ist jedoch noch enger mit der klinischen Behinderung assoziiert als Läsionsmessungen (53;54) und ist prädiktiv für die klinische Behinderung im Langzeitverlauf (55). Auch haben Untersuchungen gezeigt, dass eine Hirnatrophie der stärkste MRT-Prädiktor für eine kognitive Behinderung darstellt (56-58). Die Progression der Hirnatrophie im Krankheitsverlauf (59-61) korreliert im Vergleich zu konventionellen MRT-Entzündungsmarkern besser mit der Progression der physischen Behinderung (55;61;62) und

mit neuropsychologischer Dysfunktion, weswegen die Messung der Hirnatrophie als klinisch besonders relevant angesehen werden kann. (56-59;63;64).

Hirnatrophie und irreversible Behinderung im Krankheitsverlauf der schubförmigen MS

Evidenz für eine krankheitsbedingte Hirnatrophie findet sich bereits früh im Verlauf der RRMS, sogar bei Patienten mit einem KIS, und betrifft sowohl die weiße als auch die graue Substanz (65). Als Summe vorwiegend diffuser neurodegenerativer Prozesse findet sich bei MS-Patienten eine deutlich schnellere Abnahme des gesamten Hirnvolumens (-0.5 % bis -1.3 % pro Jahr) als alterungsbedingt bei Gesunden (-0.1 % bis -0.3 %) (60). Die Abnahme des Gesamthirnvolumens ist stärker akzentuiert in früher RRMS (-0.7 % bis -1.33 %) als in weiter fortgeschrittenen RRMS Stadien (-0.61 % bis -1.2 %) (61). Nicht-konventionelle MRT Studien an Patienten mit KIS und RRMS haben aufgezeigt, dass bereits in sehr frühen Stadien der Erkrankung ein permanenter, destruktiver, pathologischer Prozess in normal erscheinendem Hirngewebe abläuft (66;67).

In den letzten Jahren ist immer offensichtlicher geworden, dass die diffuse neuroaxonale Schädigung und endogene Reparaturprozesse die kritischen Determinanten für die klinischen Langzeit-Ergebnisse in der RRMS darstellen.

3.2.1.2.7 Diagnose der RRMS

Da MS eine Vielzahl von Symptomen verursacht, die die neurologischen Schädigungen in verschiedenen Teilen des ZNS widerspiegeln, gibt es keinen einfachen diagnostischen Test. In der Regel werden formelle Kriterien für MS verwendet, um die Diagnose zu standardisieren. Bis Ende der 90er Jahre fanden die von Poser entwickelten Kriterien breite Anwendung (32); diese erfordern für eine definitive Diagnose mindestens zwei klinische Schübe. 2001 wurden sie durch die McDonald-Kriterien ersetzt. Die McDonald-Kriterien berücksichtigen die Verfügbarkeit von MRT-Befunden. Die 2005 revidierten McDonald-Kriterien werden in den USA, Deutschland, Frankreich, Italien und Japan eingesetzt (10;33).

Sowohl die Poser-Kriterien als auch die originalen und revidierten McDonald-Kriterien basieren auf derselben diagnostischen Kernsymptomatik, nämlich auf objektiven klinischen Befunden (neurologische Herdsymptomatik) und auf dem Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination der Herde. Supportive und confirmatorische paraklinische Untersuchungen wie evozierte Potenziale oder Liquoruntersuchungen können die Diagnose stützen.

Die McDonald Kriterien erlauben mittels definierter Läsionsnachweise im MRT den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination der Herde und haben damit den großen Vorteil, das eine MS wesentlich frühzeitiger, bereits nach einem ersten Schub (KIS),

mit besserer Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden kann (68-70). Eine rechtzeitige, objektive Diagnose von MS kommt den Patienten zugute, da in den ersten Phasen der Erkrankung ein akuter Axonverlust im Vordergrund steht und das relative Risiko einer Progression bestimmt (71;72).

Verschiedene MRT-Verfahren können verwendet werden, um unterschiedliche MS-Läsionen zu identifizieren (Tabelle 3-5). Zur Identifikation aktiver Läsionen sind insbesondere T2-gewichtete Aufnahmen und Gd-angereicherte Aufnahmen von Bedeutung (11). Tabelle 3-5 fasst die MRT-Verfahren zusammen, die zur Identifikation von Läsionen bei MS-Patienten verwendet werden.

Tabelle 3-5: MRT-Verfahren zur Identifizierung von MS-Läsionen (11)

Verfahren	Merkmale
T2-gewichtete Aufnahmen	Standard für MS-Diagnose Parameter der Krankheitslast (Gesamtläsionslast) Läsionen erscheinen hyperintens Läsionen können eine akute Entzündung mit Ödem, Demyelinisierung, Axonverlust oder dauerhaftes Narbengewebe darstellen Einschränkungen: heterogener Läsionstyp, nicht spezifisch für Art der Schädigung; Läsionen angrenzend an den Liquor werden nicht gut dargestellt; keine Möglichkeit zur Datierung von Läsionen
T1-gewichtete Scans	Läsionen erscheinen entweder hypointens oder isointens (nicht sichtbar) Bei chronischen Läsionen spiegelt eine größere Hypointensität Areale mit größerer, potenziell irreversibler Axon- oder Gewebeschädigung wider Etwa 40 % der T1-gewichteten Läsionen werden zu sogenannten „black holes“ (d. h. dauerhaft geschädigte Bereiche) Einschränkung: Quantifizierung der Hypointensität ist schwierig
T1-gewichtete Scans mit Gd-Anreicherung	In die Blutbahn injiziertes Kontrastmittel markiert die fokale Schädigung der Blut-Hirn-Schranke bei Läsionen mit aktiver Entzündung (≤ 6 Wochen) Gd-anreichernde Läsionen erscheinen hypointens

Die MRT-Befunde zeigen, dass die RRMS eine kontinuierlichere Erkrankung ist, als aus den klinischen Symptomen hervorgeht. Neue Hirnläsionen treten 7-10 Mal häufiger auf als klinische Symptome berichtet werden (13). Die Unterscheidung der Erkrankung nach milden und schweren Verläufen berücksichtigt neben der Häufigkeit der Schübe auch die MRT-Befunde. Dies gilt auch für die Bewertung des Therapieerfolgs. Ein Therapieversagen wird dabei auch über das Auftreten von Schüben und Läsionen bestimmt. Fingolimod ist dabei nur

bei Patienten angezeigt, die hinsichtlich der Schub- und Läsionszahl bestimmte Kriterien erfüllen (s. Indikation von Fingolimod Modul 2, Tab. 2-3)

Das MRT wird auch dazu verwendet, die Atrophie von Gehirn und Rückenmark zu überwachen (13). Im Zusammenhang mit immunmodulatorischer Basistherapie ist dabei zu erwähnen, dass für das erste Therapiejahr eine Verstärkung der Hirnatrophie beschrieben wurde und als sogenannte Pseudoatrophie durch Beseitigung der inflammationsbedingten Ödeme erklärt wird.

3.2.1.3 Epidemiologie

3.2.1.3.1 Mortalität

Die Mortalität ist durch die Erkrankung erhöht, wie etliche Untersuchungen gezeigt haben. Anhand der Daten des seit 1956 bestehenden MS-Registers in Dänemark haben Bronnum-Hansen et al. (73) nachgewiesen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Männern und Frauen mit MS geringer ist als die einer entsprechenden Vergleichspopulation. Die Verkürzung der Lebensdauer beträgt im Median 10 Jahre, die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gering. In 56,4 % der Fälle waren MS-bedingte Begleitprobleme die Todesursache (Männer: 54,4 %, Frauen: 58,2 %), siehe Abbildung 3-4.

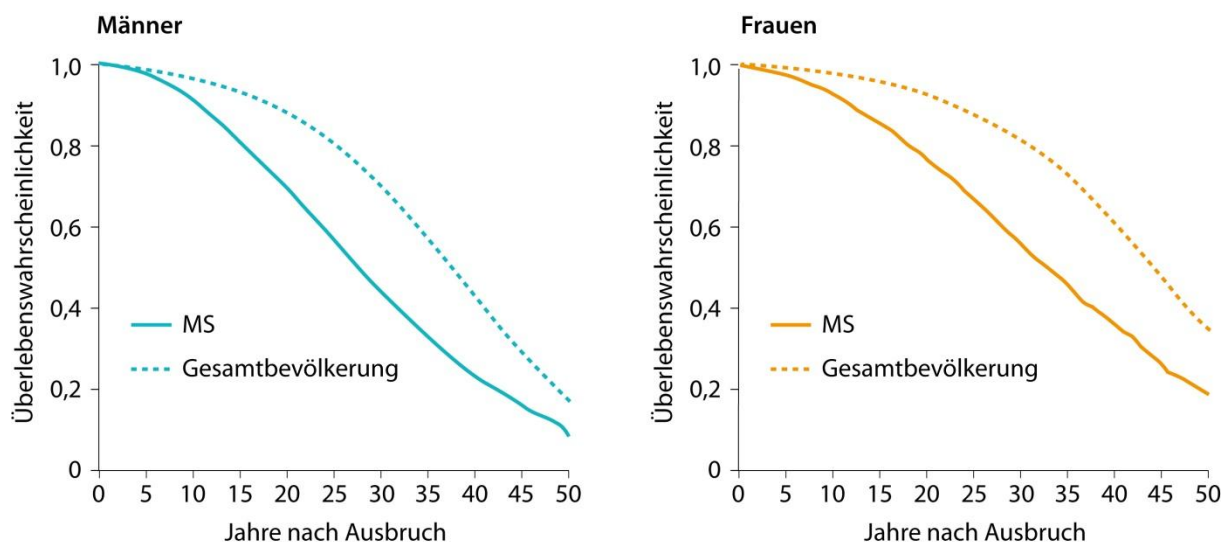


Abbildung 3-4: Originalabbildung aus Bronnum-Hansen et al., 2004: Überlebenswahrscheinlichkeit von MS-Patienten im Vergleich zur entsprechenden Gesamtbevölkerung (73)

Das Suizidrisiko ist gemäß Auswertungen des dänischen MS-Registers (74) bei MS-Patienten im Schnitt mehr als doppelt so hoch als in der Normalbevölkerung. Bei Männern ist kein Zusammenhang zur Zeitspanne nach der Diagnosestellung zu erkennen, während bei Frauen

die Sterberate durch Suizid im ersten Jahr nach der Diagnosestellung im Vergleich zur Normalbevölkerung 4fach erhöht ist.

3.2.1.3.2 Morbidität

RRMS-Erkrankte weisen eine Symptomatik auf, die in diesem Stadium der Erkrankung durch die Schubartigkeit der neurologischen Ausfälle charakterisiert ist. Schübe treten 1,2-1,8mal im Jahr auf und die Patienten können nach einem Schub eine teilweise bis völlige Remission erfahren. Bei hochaktiven Verläufen ist die Schubzahl höher. Gemäß der Fingolimod-Indikation liegt diese bei nicht vorbehandelten Patienten mit hochaktivem Verlauf bei mindestens zwei Schüben pro Jahr, die mit einer Behinderungsprogression einhergehen und damit einer nur teilweisen Remission. Die Wahrscheinlichkeit für eine Rückbildung ist größer, wenn Parästhesien, Optikusneuritis oder Doppelbild-Sehen als Krankheitszeichen auftreten, während bei Paresen, zerebellaren Ausfällen oder autonomen Störungen die Rückbildungschancen geringer sind. Etwa die Hälfte der RRMS-Patienten kommt nach 10 Jahren bereits in das Stadium der sekundären Progression (9), in der immer noch Schübe auftreten können, die jedoch eine geringe Rückbildungstendenz haben. Bei neuen Schüben kommt es zum Wiederauftreten oder zur Verschlechterung von bestehenden oder früher schon aufgetretenen Symptomen, ungefähr 20 % der Schübe gehen mit neuen Krankheitszeichen einher (36). Die Symptome und Beschwerden nehmen also mit zunehmender Dauer der Erkrankung an Zahl und Ausprägung zu. Nach der Auswertung der Angaben des 2001 eingerichteten MS-Registers in Deutschland ergab sich folgende Symptomliste (vgl.

Abbildung 3-5).

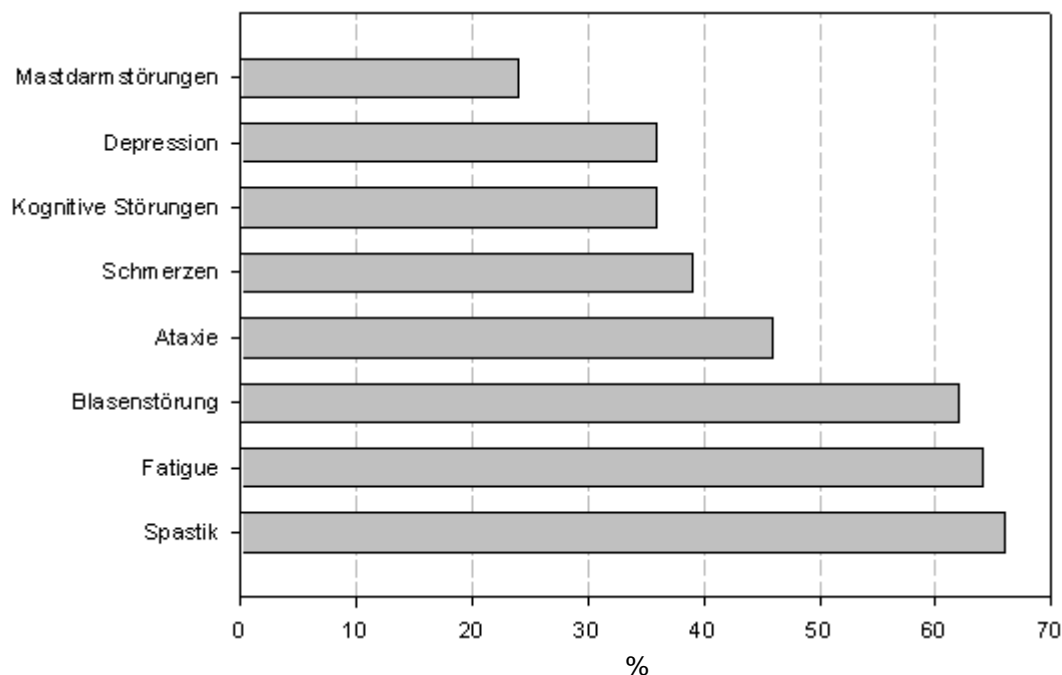


Abbildung 3-5: MS-bedingte Symptome nach Häufigkeit der Nennung bei n=5.445 Patienten des deutschen MS-Registers (75)

Die häufigsten Symptome sind Spastik, Fatigue und Blasenstörung. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Schmerzsymptome wird von fast der Hälfte der Betroffenen (47 %) in Anspruch genommen. Spastiken (38 %), Blasenstörungen und Mastdarmlstörungen machen ebenfalls in 36 % und 28 % der Fälle Medikamentengebrauch erforderlich.

Bei den Angaben zur symptomatischen Behandlung nimmt die Depression insofern eine auffällige Stellung ein, als sie das Symptom ist, welches am häufigsten, vorrangig medikamentös (56 %) behandelt wird (75).

Weitere Komorbiditäten resultieren hauptsächlich aus der MS-bedingten körperlichen Inaktivität beziehungsweise Immobilität. Dazu zählen Frakturen durch erhöhte Fallneigung und unsicheren Gang, Muskelatrophien sowie Osteoporose. Besonders die Osteoporose, vorzugsweise im Bereich der Wirbelsäule, geht auf krankheitsbedingte Inaktivität mit fehlendem mechanischem Anreiz zur Bildung von Knochensubstanz zurück.

Bei Rollstuhlpflicht oder Bettlägerigkeit können Dekubitalgeschwüre, Gelenkkontrakturen und Spastiken auftreten.

3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und anderer Patientennutzen

Mit Progression der Erkrankung sind physische und soziale Funktionen beeinträchtigt. Mit steigendem EDSS-Wert verändern sich auch die Anteile der Patienten, die Vollzeit arbeiten, Teilzeit arbeiten oder nicht mehr arbeiten können.

Die MS weist aufgrund ihrer verschiedenen Verlaufsformen als RRMS mit Übergang zu SPMS zunächst nur Phasen gesundheitlicher Einschränkungen auf, nach dem Übergang in eine chronisch progrediente Form der Erkrankung kommt es neben zunehmender Behinderung zu zunehmenden gesundheitlichen Begleitproblemen, die zu 56 % (Daten des dänischen MS-Registers) (73) den Tod der Patienten verursachen.

Untersuchungen zur Symptomatik und Lebensqualität haben den Stadiencharakter der Erkrankung in der Analyse zu berücksichtigen. Murphy et al. (76) haben eine Stichprobe von MS-Patienten aus Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Deutschland nach EDSS-Werten unterteilt und mittels des 34 Elemente umfassenden Functional Status Questionnaire (FSQ) untersucht. Als Vergleichsgruppe diente eine nach Alter und Geschlecht gematchte Gruppe von ambulanten Patienten ohne MS. Die Unterteilungsgrenzen nach EDSS-Werten wurden wie folgt festgelegt: Stadium I: 1,0 – 3,5, Stadium II: 4,0 – 6,0, Stadium III: 6,5 – 8,0.

Die Ergebnisse, die bezogen auf Frankreich, das Vereinigte Königreich und Deutschland sehr ähnlich ausfallen, zeigen für Deutschland, dass mit der Progression der Erkrankung die physischen Funktionen am deutlichsten betroffen sind. Die sozialen Funktionen weisen einen

deutlichen und ebenfalls signifikanten (für beide Funktionsbereiche $p < 0,001$; Kovarianzanalyse) Unterschied zwischen den Stadien auf.

Im Vergleich zwischen deutschen MS-Patienten (über alle Stadien) und Vergleichspatienten ergaben sich für alle 3 Funktionsbereiche (physische Funktion, psychische Funktion und soziale Funktion) einschließlich der umfassenden Dimension „allgemeines Befinden“ signifikant niedrigere Scores bei den MS Patienten (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Tabelle nach den Daten von Murphy et al. (76): Vergleich der Quality of Life-Werte der zu einer Gesamtgruppe „MS“ zusammengefassten Patienten mit den Werten von Patienten ohne MS.

Variable	Kennwert	MS-Patienten	Vergleichspatienten
Physische Funktion	Mittelwert (SD)	57,5 (29,3)	94,8 (10,2)
	95 %-Konfidenzintervall (KI)	51,4–63,6	91,2–98,5
	Korrelation mit dem MS-Schweregrad	0,88 ^a	
Psychische Funktion	Mittelwert (SD)	60,4 (22,1)	77,2 (14,5)
	95 %-KI	55,8–65,0	72,0–82,4
	Korrelation mit dem MS-Schweregrad	0,04	
Soziale Funktion	Mittelwert (SD)	67,5 (15,6)	84,8 (12,5)
	95 %-KI	64,3–70,8	80,3–89,2
	Korrelation mit dem MS-Schweregrad	0,54 ^a	
Allgemeines Befinden	Mittelwert (SD)	41,5 (29,1)	72,3 (22,9)
	95 %-KI	35,4–47,6	63,8–80,8
	Korrelation mit dem MS-Schweregrad	0,38 ^a	

a: Pearson Korrelation Koeffizient signifikant $\alpha=0,05$

Aus einer bislang nicht mit verlaufsmodifizierenden Therapiemöglichkeiten behandelten Patientengruppe (n=1.157) mit RRMS stehen neuere Ergebnisse zur Verfügung (77). Erhoben wurden die QoL-Daten mit dem EQ-5D. Es zeigte sich bei mehr als einem Drittel der Patienten, die im Median eine Krankheitsdauer von 13 Monaten aufwiesen, eine deutliche Einschränkung in den Bereichen Mobilität (38 %) und Aktivität (40 %); noch häufiger wurden Probleme mit Schmerz beziehungsweise körperlichen Beschwerden (48 %) sowie mit Angst und Niedergeschlagenheit (48 %) berichtet.

Noch deutlicher wird der Einfluss der Erkrankung an den Daten zu den Arbeitsverhältnissen. Mit steigendem EDSS-Wert verändern sich die Proportionen von Patienten, die Vollzeit arbeiten, Teilzeit arbeiten oder nicht mehr arbeiten können (vgl. Abbildung 3-6). Eine Untersuchung in Deutschland zeigte, dass mit einem EDSS von < 2 noch 77,3 % der Patienten Vollzeit und 15,9 % Teilzeit beschäftigt sind. Mit EDSS-Werten von 2-4 steigen die Anteile der nur Teilzeit oder gar nicht mehr arbeitsfähigen Patienten auf 20,5 % beziehungsweise 24,3 %. Patienten. Mit einem EDSS-Wert von ≥ 4 sind die Patienten bereits in 52,5 % der Fälle nicht mehr arbeitsfähig, 19,5 % arbeiten Teilzeit; lediglich 28 % der MS-Patienten mit einem EDSS-Wert ≥ 4 befinden sich noch in einem Vollzeitbeschäftigungsverhältnis.

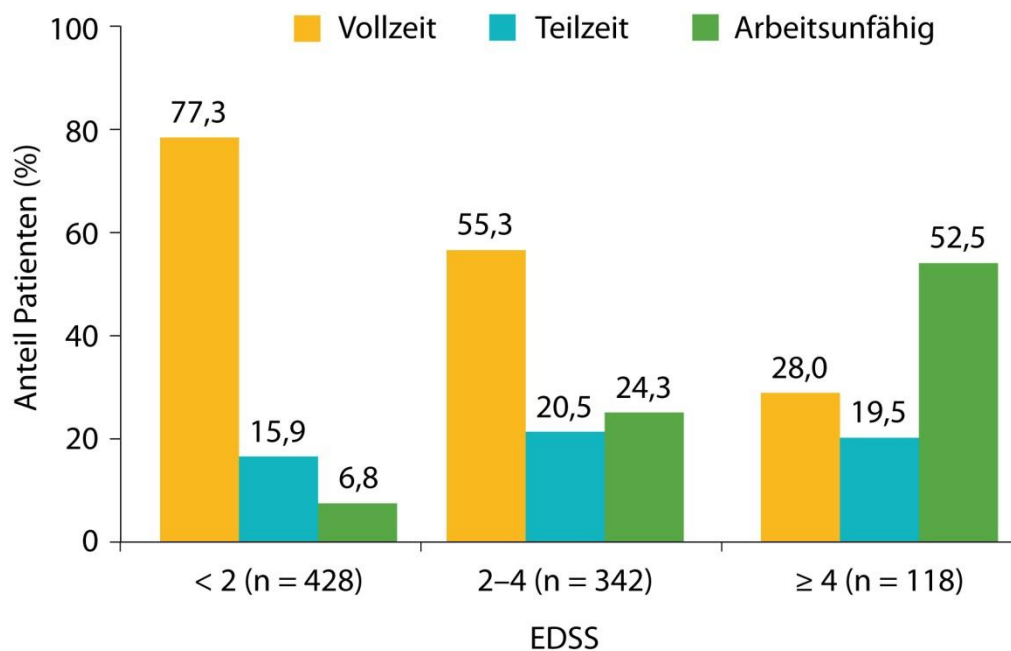


Abbildung 3-6: Verteilung der Vollzeit, Teilzeit oder nicht arbeitsfähigen Patienten nach EDSS-Wert (77)

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.

Die Wirksamkeit der krankheitsmodifizierenden Basistherapien bei RRMS ist begrenzt, was sich unter anderem auch auf den Wirkmechanismus zurückführen lässt, der das zentrale Geschehen nicht direkt beeinflusst (siehe Modul 2). Die Sicherheit der Eskalationstherapien ist, wie oben ausgeführt, eingeschränkt. Um den therapeutischen Bedarf von MS-Betroffenen zu erfüllen, sind neue Therapien erforderlich, die keiner Injektion bedürfen, eine höhere Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit bieten und neben der antiinflammatorischen Wirkung auch direkte Effekte im ZNS aufweisen. In einer 2006 von

Neurologen durchgeführten Untersuchung waren die führenden Punkte unerfüllten medizinischen Bedarfs für MS-Behandlungen folgende: eine verbesserte krankheitsmodifizierende und symptomatische Wirksamkeit, ein besseres Nebenwirkungsprofil und die Verfügbarkeit zur Anwendung in einem breiteren Bereich der Schweregrade von MS (78;79). Die Limitationen der Basistherapien und die Anforderungen an eine optimale krankheitsmodifizierende Therapie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

3.2.2.1 Therapien mit anwenderfreundlichen Applikationsformen

Die derzeit gängigen Basistherapien sind parenteral zu verabreichen. Eine Injektion wird generell als nicht anwenderfreundlich angesehen. Im Speziellen stellt diese Applikationsform eine Limitation in der chronischen Behandlung der MS dar, da die chronische Anwendung der Basistherapeutika (vor allem bei subkutaner Verabreichung) häufig zu Verhärtungen bis hin zu Nekrosen des Unterhautfettgewebes an der Injektionsstelle führt (80). Diese Ereignisse sind schmerzhaft und wirken sich signifikant auf das Wohlbefinden aus (81). Die aus der Applikationsform resultierenden Nebenwirkungen reduzieren die Therapieadhärenz (82). Deswegen besteht die Notwendigkeit eine anwenderfreundliche Applikation von DMT, beispielsweise in oraler Form, anzubieten.

3.2.2.2 Therapien mit verbesserter Wirksamkeit

Krankheitsmodifizierende Therapien können die klinische Aktivität der Erkrankung mildern. Üblicherweise wird die Krankheitsaktivität klinisch gut durch die Anzahl der jährlichen Schübe abgebildet. Unter bisher etablierter Standardtherapie werden die jährlichen Schubraten lediglich in einer Größenordnung von 29 % bis 34 % vs. Placebo gesenkt. Dies weist bei diesen Patienten auf eine nach wie vor aktive Erkrankung hin. Ungefähr ein Drittel der behandelten Patienten ist nicht ausreichend therapiert (83). Therapien mit besserer Wirksamkeit (z. B. Natalizumab) verfügen über hohe Wirksamkeit, können jedoch kein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil bieten, werden daher lediglich zur Eskalationstherapie eingesetzt und sind durch sicherheitsrelevante Limitationen für die notwendige Langzeittherapie der MS nicht geeignet.

In den USA, Vereinigten Königreich, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Japan ergab eine Befragung von Neurologen, dass der bedeutendste Einflussfaktor bei der Auswahl eines Medikaments zur Behandlung von MS die krankheitsmodifizierende Wirksamkeit ist. Hier, genau wie bei der symptomatischen Wirksamkeit, wird aber noch Verbesserungspotenzial gesehen (78;84). Die krankheitsmodifizierende Wirkung wird in Deutschland für Natalizumab und Mitoxantron am besten bewertet, IFN- β -1a, IFN- β -1b und Glatirameracetat liegen in der Bewertung dahinter. Alle Präparate liegen aber mit einer Bewertung im Bereich 4 bis 6 im Mittelfeld der Skala von 1 bis 10 und lassen Spielraum zur Verbesserung.

Ebenso wurden 445 MS-Betroffene zu ihren Verbesserungswünschen an eine Behandlung befragt. 29 % der Befragten nannten dabei die Verbesserung der medizinischen Behandlung, entweder durch Änderung der Auswirkungen der Erkrankung oder durch Hilfe bei der Behandlung der Symptome (84).

Ein weiterer, vor allem gesundheitsökonomisch relevanter, Aspekt ist die Behinderungsprogression im Verlauf der Multiplen Sklerose. Die Reduktion der bestätigten Behinderungsprogression (definiert als Zunahme ≥ 1 Punkt auf der EDSS-Skala) ist bei den etablierten Basistherapien begrenzt. Eine in die Pathogenese der MS besonders frühzeitig eingreifende Therapie ist notwendig, um die Behinderungsprogression zu mildern.

3.2.2.3 Behandlungen mit direkten Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Die Betrachtung von MS als entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS hat bedeutende Auswirkungen auf die Behandlung, wobei ein optimales Behandlungsergebnis wahrscheinlich von Therapien erreicht wird, die den Schutz und die Reparatur des Nervensystems fördern und die Entzündung reduzieren (85). Derzeitige DMT sind im Wesentlichen nur gegen die entzündliche Komponente der Erkrankung gerichtet. Die entsprechenden Wirkmechanismen sind im Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) näher beschrieben.

3.2.2.4 Therapien mit besserer Sicherheit

Das Nebenwirkungsprofil gilt bei Neurologen als der zweitwichtigste Einflussfaktor bei der Auswahl eines Medikaments zur Behandlung von MS (nach der krankheitsmodifizierenden Wirksamkeit) (78). Es bleibt jedoch Verbesserungspotenzial bei dem wahrgenommenen Verträglichkeitsprofil der derzeitigen DMT (Tabelle 3-7) (78). Das Nebenwirkungsprofil wurde durch Neurologen mit 1=sehr schlecht und 10=sehr gut bewertet. Interessanterweise erhielt Natalizumab sowohl die beste Bewertung des wahrgenommenen Verträglichkeitsprofils (im Vereinigten Königreich) als auch die schlechteste Bewertung (in Japan). Das wahrgenommene Verträglichkeitsprofil in Deutschland ist unter den DMT ähnlich und liegt bei 4,5 bis 5,7. Dabei liegen die Interferone und Glatirameracetat nur unwesentlich über Natalizumab, das mit 4,5 den schlechtesten Wert erhielt. Die Verträglichkeit der Basistherapien wird also als nicht wesentlich besser im Vergleich zur Eskalation mit Natalizumab gesehen. Der Wirkstoff Mitoxantron bekam in Deutschland mit 5,7 den besten Wert hinsichtlich der Verträglichkeit im Vergleich zu den anderen krankheitsmodifizierenden Therapien.

Tabelle 3-7: Es gibt Optimierungsbedarf bei dem wahrgenommenen Verträglichkeitsprofil der derzeitigen krankheitsmodifizierenden Therapien (78)

DMT	USA	Vereinigtes Königreich	Deutsch land	Frank- reich	Italien	Spanien	Japan
Copaxone [®] (Glatirameracetat)	6,5	5,6	5,1	4,9	5,6	4,1	5,3
Avonex [®] (IFN- β -1a i.m.)	5,9	5,7	5,6	4,7	4,7	4,4	5,2
Rebif [®] (IFN- β -1a s. c.)	5,5	5,7	5,5	4,1	4,5	4,7	6,0
Betaferon [®] (IFN- β -1b s. c.)	5,5	6,0	5,2	4,4	5,4	4,5	4,7
Tysabri [®] (Natalizumab)	5,1	6,7	4,5	4,7	4,8	5,0	2,5
Novantron [®] (Mitoxantron)	4,2	5,9	5,7	4,8	4,1	4,3	4,0

Nebenwirkungsprofil in der Bewertung durch Neurologen anhand einer Skala von 1=sehr schlecht bis 10=sehr gut.

3.2.2.5 Erfüllung medizinischer Bedürfnisse - Fingolimod als Behandlung für schubförmige Multiple Sklerose

Aufgrund der beschriebenen Limitation bestehender Therapieoptionen wurde Fingolimod entwickelt, um MS-Patienten eine wirksamere Therapie als mit derzeitigen Basistherapeutika zu bieten, die zudem über ein gutes Sicherheitsprofil verfügt. Fingolimod hat das Potenzial, den Bedarf an einer effektiven, gut verträglichen und anwenderfreundlichen MS-Behandlung zu erfüllen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Fingolimod hat das Potenzial, wichtige klinische Bedürfnisse in Bezug auf krankheitsmodifizierende Therapien zu erfüllen

Unmet need	erfüllt	Merkmal von Fingolimod
Bessere Wirksamkeit	✓	Signifikante Überlegenheit gegenüber IFN- β -1a i. m. in Evidenz-Klasse 1 Studie u. a. hinsichtlich Reduktion der Schubraten, der Behinderungsprogression, der Krankheitsaktivität im MRT, der Hirnatrophie
Bessere Verträglichkeit (z. B. Vermeidung applikationsbedingter Reaktionen und grippeähnlicher Symptome)	✓	Keine Reaktionen an der Einstichstelle oder grippeähnliche Symptome und damit optimale Voraussetzungen für die Therapieadhärenz
Anwenderfreundliche Applikationsform	✓	Einmal tägliche orale Gabe

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 Prävalenz und Inzidenz

Multiple Sklerose (MS; ICD-10 G35) ist eine neurologische Erkrankung, die geschätzt 2,5 Millionen Menschen weltweit betrifft (86). Die Erkrankung hat eine Inzidenz von ca. 7/100.000 pro Jahr weltweit; ihre Prävalenzraten variieren zwischen Rassen und geographischen Regionen und liegen zwischen mehr als 100 per 100.000 in Nord- und Zentraleuropa bis zu 50 per 100.000 in Südeuropa.

Bundesweite Inzidenzdaten existieren nicht, die für alle bislang umschriebenen Regionen ermittelten Inzidenzraten liegen zwischen 4,2 und 6,1 je 100.000 Einwohner und Jahr. Das Geschlechterverhältnis beträgt in Deutschland 2,9:1 (Frauen zu Männern) (87) (siehe auch Tabelle 3-10). Es ist bemerkenswert, dass bei Erkrankungen vor der Pubertät das Geschlechterverhältnis noch nahezu ausgeglichen ist (88). Der Beginn der MS liegt im frühen Erwachsenenalter. Die ca. 5.500 Datensätze umfassende Datenbank des deutschen MS-Registers weisen für den Krankheitsbeginn ebenfalls ein mittleres Lebensalter (nach Geschlechtern getrennte Daten werden nicht mitgeteilt) von 31,4 Jahren aus. Nur in ca. 5 %

tritt die Erkrankung vor dem 16. Lebensjahr oder nach dem 55. Lebensjahr auf (36;89). Derzeit sind in Deutschland schätzungsweise 122.000 Patienten von MS betroffen (90).

Aus den Daten des MS-Registers geht hervor, dass rund 55 % der eingeschlossenen MS-Patienten an einer schubförmig remittierenden Form der MS erkrankt sind, das entspricht einer Prävalenz von 82 je 100.000 Einwohner, ausgehend von einer MS-Prävalenz von 149,1 je 100.000 Einwohner (122.000 Patienten) wie sie aus der Hochrechnung von Hein und Hopfenmüller ermittelt wurde (75;90).

Nach einer aktuellen Untersuchung von Mäurer et al. werden 79,63 % der MS-Patienten mit immunmodulatorischen Therapien behandelt, davon 71,77 % mit IFN- β . Laut Mäurer et al sind unter Einbeziehung von Schubraten und MRT-Kriterien 24 % der immunmodulatorisch behandelten Patienten nicht ausreichend therapiert (83). Extrapoliert man diese Werte auf die Prävalenzdaten für RRMS-Patienten, die nicht ausreichend mit IFN- β therapiert sind, aus der Hochrechnung von Hein und Hopfenmüller (90), so beträgt die Prävalenz für nicht ausreichend mit IFN- β -behandelte RRMS 11,2 je 100.000 Einwohner. Der Anteil an therapietreuen und nicht therapietreuen Patienten in dieser Population lässt sich aus einer Arbeit von Tan et al. ermitteln (91). Demnach haben 27,3 % der therapietreuen Patienten (398 von 1459) und 34,7 % der nicht-therapietreuen Patienten (342 von 987) also noch Schübe. Die Gesamtzahl der Patienten, die trotz Behandlung noch Schübe (Non-Responder) haben, liegt also bei 740 (398 und 342), der Anteil der therapietreuen Patienten unter den Non-Respondern somit bei 53,8 % (398 von 740) und der Anteil der nicht-therapietreuen Patienten unter den Non-Respondern bei 46,2 % (342 von 740). Das entspricht einer Prävalenz von 6,0 beziehungsweise 5,2 je 100.000 Einwohner.

Für die nicht immunmodulatorisch behandelten Patienten werden in der Arbeit von Mäurer et al. keine Angaben gemacht. Die best-verfügbaren Angaben dazu werden im MS-Register berichtet, wonach bei 14,9 % der nicht-behandelten Patienten eine hohe Krankheitsaktivität beobachtet wird. Übertragen auf die Prävalenzdaten aus der Hochrechnung von Hein und Hopfenmüller (90), beträgt die Prävalenz für eine rasche Progression bei nicht-behandelten Patienten 2,5 je 100.000 Einwohner.

Die Herleitung der Patienten- bzw. Prävalenzzahlen ist in Tabelle 3-9 nochmals dargestellt.

Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenzzahlen und Patientenzahlen in Deutschland

	Anteil	Anzahl	Quelle
MS-Patienten gesamt		122.000	Hein und Hopfenmüller 2000, (90)
RRMS-Anteil	55 %	67.100	Flachenecker et al., 2008 (MS-Register) (75)
Anteil immunmodulatorisch behandelter Patienten	79,63 %	53.432	Mäurer et al. 2010 (83)
Davon mit IFN- β behandelt	71,77 %	38.348	
Nicht ausreichend therapiert	24 %	9.204	
Anteil IFN Non-Responder compliant	53,8 %	4.952	Tan et al., 2011 (91)
Anteil IFN Non-Responder non-compliant	46,2 %	4.252	
Rasche Progression bei nicht-behandelten Patienten	14,9%	2.037	Flachenecker et al., 2008 (MS-Register) (75)
Inzidenz:	4,2-6,1 / 100.000 Einwohner und Jahr		Pugliatti et al., 2006 (87)
Erstmanifestation RRMS	85 %		Wiendl und Kieseier, 2010 (36)

Die Inzidenz kann lediglich für MS und RRMS angegeben werden, da ein Großteil der Patienten zunächst mit RRMS diagnostiziert wird, die Verlaufformen sich aber ändern können und somit einige der RRMS Patienten in eine sekundär progressive Form übergehen. Der Prozentsatz an RRMS innerhalb der MS ist daher bei der Inzidenz höher als bei der Prävalenz. Angaben zur Inzidenz der hochaktiven Verläufe sind nicht zu ermitteln, da die Charakterisierung nicht Gegenstand der Diagnosestellung ist. Eine Hochrechnung aus den oben genannten Prozentsätzen hätte nur theoretische Bedeutung ohne jegliche Aussagekraft.

Tabelle 3-10: Prävalenz und Inzidenz der MS in Deutschland (83;87;90)

Gruppen	Extrapolation auf Gesamtbevölkerung
Prävalenz	149,1/100.000 Einwohner
Prävalenz : Geschlechterverhältnis	2,9:1 (Frauen:Männer)
Frauen	110,9/100.000 Einwohner
Männer	38,2/100.000 Einwohner
Prävalenz Altersverteilung^a	
0-17 Jahre	4,8/100.000 Einwohner
18-34 Jahre	96,0/100.000 Einwohner
35-49 Jahre	242,4/100.000 Einwohner
50-64 Jahre	272,4/100.000 Einwohner
65-74 Jahre	199,0/100.000 Einwohner
75 Jahre und älter	80,0/100.000 Einwohner
Prävalenz (RRMS)	82/100.000 Einwohner
Prävalenz nicht ausreichend therapierte RRMS- Patienten unter IFN	11,2/100.000 Einwohner
davon compliant	6,0/100.000 Einwohner
davon non-compliant	5,2/100.000 Einwohner
Prävalenz rasch fortschreitende schwere RRMS	2,5/100.000 Einwohner
Inzidenzrate (MS)^b	4,2 – 6,1 /100.000 Einwohner und Jahr
Inzidenz MS Altersverteilung	
zwischen 16. und 55. Lebensjahr	4,0 – 5,8 /100.000 Einwohner und Jahr
Jünger als 16. Lebensjahr und älter als 55. Lebensjahr	0,21 – 0,3 /100.000 Einwohner und Jahr
Inzidenzrate (RRMS)^a	3,6 – 5,2 / 100.000 Einwohner und Jahr
a: keine Angaben für Deutschland verfügbar, Altersverteilung aus Angaben des europäischen Mittels aus Pugliatti et al. (87) angewendet auf die deutsche Gesamtprävalenz	
b: 85 % der diagnostizierten MS-Fälle manifestieren sich als RRMS, später können sich die Verlaufsformen ändern, daher ist der prozentuale Anteil der RRMS-Verläufe bei der Inzidenz höher als bei der Prävalenz. Eine weitere Unterscheidung der Inzidenz in die relevanten Patientengruppen ist aufgrund der sich ändernden Verlaufsform nicht aussagekräftig	

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.

Prävalenzdaten aus den Jahren 1960 bis 1994 zeigen eine steigende Prävalenz, die Angaben schwanken jedoch je nach Erfassungsgebiet stark, umgerechnet in absolute Patientenzahlen reichen diese von 67.000 bis 138.000 (90). Auch jüngere Studien zeigen im Vergleich eine schwankende Prävalenz, eine alleinige Erklärung über einen zeitlich bedingten Anstieg ist unwahrscheinlich (90) und ließe sich teilweise durch geänderte Diagnosekriterien und damit mit einer früheren Diagnosestellung erklären. Allerdings kann auch eine Unterschätzung der Prävalenz durch methodische Probleme in epidemiologischen Erfassungen ursächlich sein (90).

Eine Hochrechnung der Patientenzahlen für ganz Deutschland, basierend auf einer Befragung im Zeitraum von April bis August 1997, ergab eine Prävalenzrate von 149,1 auf 100.000 Einwohner und eine Gesamtpatientenzahl von 122.000 (90). Flachenecker et al. (75) gehen von 120.000 bis 140.000 Erkrankten in Deutschland aus, die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) gibt darauf basierend die aktuelle Zahl an MS-Erkrankten mit 130.000 an. Eine deutliche Steigerung ist damit gegenüber der Hochrechnung, basierend auf den Zahlen von 1997, nicht festzustellen. Eine Steigerung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten Jahren ist aber aufgrund der steigenden Lebenserwartung, der geänderten Diagnosekriterien - zusammen mit verbesserten diagnostischen Möglichkeiten - denkbar (92). Angaben zum Ausmaß des möglichen Anstiegs sind der Literatur nicht zu entnehmen. Ein weiterer Umstand, der über eine steigende Prävalenz und Inzidenz mutmaßen lässt, ist die sich ändernde Marktsituation der MS-Therapeutika. In den nächsten Jahren sind weitere orale Therapien auf dem Markt zu erwarten. Die dadurch entstehende, auf MS gerichtete Aufmerksamkeit, lässt eine vermehrte Diagnosestellung annehmen. Der Marktforschungsanbieter Datamonitor gibt in einem aktuellen Bericht zur Epidemiologie der MS aber eine Abnahme der Prävalenz an, mit einer jährlichen Rate von -0,3 % (93) Der Bericht geht allerdings von einer weit geringeren Prävalenz der Erkrankung aus. Möglicherweise ist das ein Resultat der Verwendung einer nicht auf Deutschland bezogenen Datengrundlage. Der Anbieter hatte eine Publikation zur Prävalenz im Vereinigten Königreich zugrunde gelegt. Die Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz sind daher widersprüchlich und reichen von einer nicht bezifferten Steigerung bis zu einer Tendenz zum Rückgang. Im Mittel wird daher eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Entwicklung der Prävalenz der MS in Deutschland in 5 Jahren je 100.000 Einwohner

	2012	2013	2014	2015	2016
Prävalenz	149,1	149,1	149,1	149,1	149,1
Prävalenz : Geschlechterverhältnis	(2,9:1 Frauen: Männer)	(2,9:1 Frauen: Männer)	(2,9:1 Frauen: Männer)	(2,9:1 Frauen: Männer)	(2,9:1 Frauen: Männer)
Frauen	110,9	110,9	110,9	110,9	110,9
Männer	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2
Prävalenz Altersverteilung^a					
0-17 Jahre	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
18-34 Jahre	96,0	96,0	96,0	96,0	96,0
35-49 Jahre	242,4	242,4	242,4	242,4	242,4
50-64 Jahre	272,4	272,4	272,4	272,4	272,4
65-74 Jahre	199,0	199,0	199,0	199,0	199,0
75 Jahre und älter	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
Prävalenz (RRMS)	82	82	82	82	82
Prävalenz nicht ausreichend therapierte RRMS-Patienten unter IFN	11,2	11,2	11,2	11,2	11,2
davon compliant	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
davon non-compliant	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
Prävalenz rasch fortschreitende schwere RRMS	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Inzidenzrate (MS)	4,2 – 6,1 / Jahr	4,2 – 6,1 / Jahr	4,2 – 6,1 / Jahr	4,2 – 6,1 / Jahr	4,2 – 6,1 / Jahr
Inzidenz MS Altersverteilung					
zwischen 16. und 55. Lebensjahr	4,0 – 5,8 / Jahr	4,0 – 5,8 / Jahr	4,0 – 5,8 / Jahr	4,0 – 5,8 / Jahr	4,0 – 5,8 / Jahr
Jünger als 16. Lebensjahr und älter als 55. Lebensjahr	0,21 – 0,3 / Jahr	0,21 – 0,3 / Jahr	0,21 – 0,3 / Jahr	0,21 – 0,3 / Jahr	0,21 – 0,3 / Jahr
Inzidenzrate (RRMS)^b	3,6 – 5,2 / Jahr	3,6 – 5,2 / Jahr	3,6 – 5,2 / Jahr	3,6 – 5,2 / Jahr	3,6 – 5,2 / Jahr
a: keine Angaben für Deutschland verfügbar, Altersverteilung aus Angaben des europäischen Mittels aus Pugliatti et al. (87)angewendet auf die deutsche Gesamtprävalenz					
b: 85 % der diagnostizierten MS-Fälle manifestieren sich als RRMS, später können sich die Verlaufsformen ändern, daher ist der prozentuale Anteil der RRMS-Verläufe bei der Inzidenz höher als bei der Prävalenz. Eine weitere Unterscheidung der Inzidenz in die relevanten Patientengruppen ist aufgrund der sich ändernden Verlaufsform nicht aussagekräftig					

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	9.734

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS (RRMS) bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit IFN- β . Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer IFN- β -Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gd-anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren.

Oder

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

Bislang liegen keine genauen Informationen zur Größe dieser Patientengruppe vor. Jedoch ermöglichen Auswertungen der Daten des deutschen MS-Registers sowie einer Publikation von Mäurer et al. eine grobe Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (75;83).

So gehen Flachenecker et al. (75) davon aus, dass es in Deutschland zwischen 120.000 und 140.000 MS-Patienten gibt. Hein und Hopfenmüller gehen in einer Hochrechnung von 122.000 Patienten aus (90). Aus den Daten des MS-Registers geht hervor, dass rund 55 % der eingeschlossenen MS-Patienten an einer schubförmig remittierenden Form der MS erkrankt

sind. Wie oben bereits dargestellt gehen Mäurer et al. davon aus, dass 79,63 % mit immunmodulatorischen Therapien behandelt wurden, davon 71,77 % mit IFN- β . Unter der Annahme, dass die dargestellten Daten von Flachenecker et al. und Mäurer et al. auf die gesamte MS-Population übertragbar und gemäß der Hochrechnung von Hein und Hopfenmüller 122.000 Menschen in Deutschland an MS erkrankt sind, kommt man zu dem Ergebnis, dass es in Deutschland etwa 67.100 RRMS-Patienten gibt, von denen 38.348 mit IFN- β behandelt werden (83).

Mäurer et al. untersuchten die Versorgungssituation von über 9.900 RRMS-Patienten in Deutschland. In der Arbeit ist unter Einbeziehung der Schubereignisse und von MRT-Kriterien angegeben, dass 24 % der immunmodulatorisch behandelten Patienten nicht ausreichend therapiert sind (83). Überträgt man dieses Ergebnis auf die oben hergeleitete Anzahl an IFN- β -behandelten RRMS-Patienten, so muss man von einer Zahl von 9.204 RRMS-Patienten in Deutschland ausgehen, die nicht auf IFN- β respondieren und die gemäß Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel in Frage kommen könnten. Davon sind 53,8 % therapietreu (4.952 Patienten) und 46,2 % nicht therapietreu (4.252 Patienten) (aus Tan et al. hergeleitet) (91).

Der Anteil an Patienten, die nicht vorbehandelt sind und eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wird bei Flachenecker et al. mit 14,9 % angegeben. Auf Basis der ermittelten Anzahl RRMS-Patienten kann damit die Zahl der Patienten, die unter dem Aspekt einer rasch fortschreitenden schweren RRMS für eine Therapie mit Fingolimod in Frage kommen, mit 2.037 angegeben werden. Insgesamt ergibt sich damit eine Zielpopulationsgröße von 11.241 Patienten. Diese Zahlen basieren auf der Annahme, dass in Deutschland 122.000 MS-Patienten leben. Die Angaben in der Literatur schwanken von 120.000 bis 140.000 (75). Die Größe der Zielpopulation kann sich daher im Bereich von 11.004 bis 12.900 bewegen.

Bei einem durchschnittlichen Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,59 % gehören somit 9.734 GKV-Patienten zur Zielpopulation (Spanne 9.574 – 11.170) für das zu bewertende Arzneimittel. Der GKV-Anteil ergibt sich auf Basis von Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland sowie des Statistischen Bundesamtes zum aktuellen Bevölkerungsstand (94;95).

Die Ergebnisse dieser Berechnungen können jedoch lediglich als grobe Schätzung der Zielpopulation interpretiert werden. Da die Grundgesamtheit der an MS-erkrankten Patienten in Deutschland nicht bekannt ist, bleibt eine Abschätzung der gemäß Zulassung infrage kommenden Anzahl der GKV-Patienten auch auf Basis der wissenschaftlich fundierten Daten des deutschen MS-Registers sehr vage.

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
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	erheblich	4.288
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	erheblich	3.682
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b)	erheblich	1.764

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.

In den Phase III-Studien zu Fingolimod wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit RRMS untersucht. Gegenüber IFN- β -1a i. m. zeigte sich Fingolimod überlegen. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in den Subpopulationen, die sich gemäß zugelassener Indikation ergeben, sind konsistent mit der Gesamtpopulation. Ein relevanter und eindeutiger Unterschied hinsichtlich dieses Ergebnisses für einzelne Subgruppen (Geschlecht und Krankheitsschwere gemäß EDSS) ergab sich nicht. Daher ist von einem erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten auszugehen, die gemäß Label für eine Therapie mit Fingolimod in Frage kommen (Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen für die relevanten Patientengruppen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben (Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant); Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant); Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS im Anwendungsgebiet b). Die Patientengruppen sind durch die Indikation vordefiniert und wurden im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedlichen Vergleichspräparaten zugeordnet (s. Abschnitt 3.1.2). Für die Gruppe der therapietreuen Non-Responder (Anwendungsgebiet a1) kann auf Basis eines indirekten Vergleiches, in deren untersuchten Populationen die relevante Patientengruppe eine Teilmenge bildete, ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Glatirameracetat beansprucht werden. Insbesondere bewirkt Fingolimod eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen

(Schubratenreduktion). Auf Basis des direkten Vergleichs zu IFN- β -1a i. m. kann für die Gruppe der nicht therapietreuen Non-Responder (Anwendungsgebiet a2) ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber IFN- β -1a i. m. beansprucht werden. Auch hier war die relevante Patientengruppe Teilmenge der untersuchten Population, Fingolimod bewirkte eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (Schubratenreduktion) und die Vermeidung von stark einschränkenden Nebenwirkungen (grippeartige Symptome). Ebenfalls im direkten Vergleich zu IFN- β -1a i. m. konnte für die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS (Anwendungsgebiet b) ein erheblicher Zusatznutzen gezeigt werden. Die Patienten waren langfristig frei von schwerwiegenden Symptomen (Schubratenreduktion).

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.

Im Abschnitt 3.2 wurde die gängige Leitlinie der DGN zur Multiplen Sklerose herangezogen. Außerdem wurde ein aktuelles Buch zur Multiplen Sklerose von Wiendl und Kieseier verwendet, aus dem auch weitere Literatur identifiziert wurde. Es wurden wiederum Referenzen aus diesen Artikeln verwendet. Die Review-Arbeit von Compston und Cole, die im Buch von Wiendl und Kieseier in der Version von 2002 zitiert wurde, existiert in einer aktualisierten Fassung von 2008. Beide Versionen werden im Abschnitt 3.2 zitiert. Die Arbeit Dev et al. (19) wurde bereits für Modul 2 identifiziert und hier erneut zitiert.

Zur Ermittlung der Zielpopulationsgröße wurden Daten aus dem deutschen MS-Register herangezogen. Die Daten sind einer Publikation von Flachenecker et al. entnommen (75), die aus dem obigen Buch identifiziert wurde. Zur Bestätigung einiger Zahlen wurde außerdem die Internetpräsenz der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) herangezogen. Des Weiteren wurden die Ergebnisse von Mäurer et al. (83) verwendet, die in einer separaten Suche zu Therapieversagern identifiziert wurde (siehe Modul 5, Dateien zu Modul 3). Die Publikation Tan et al. zur Rate der Compliance unter den IFN Non-Respondern wurde über eine bibliographische Suche identifiziert. Suchdetails sind in Modul 5 (Dateien zu Modul 3) zu finden. Angaben zur Entwicklung der Prävalenz wurden einem vorliegendem Standardwerk zur Thematik entnommen (Wiethölter, Multiple Sklerose, 2006) sowie einem Marktforschungsbericht zum Thema Prävalenz der Multiplen Sklerose des Anbieters Datamonitor. Dieser, wie auch weitere relevante Berichte, wurde über eine Suche auf der Internetseite des Anbieters identifiziert. Referenzen aus den Berichten wurden im vorliegenden Abschnitt verwendet. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zum GKV-Anteil waren veröffentlichte Statistiken des Bundesministerium für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes naheliegend.

Weitere Literatur wurde mittels Handsuche und aus internen Datenbanken identifiziert.

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).

Die Nummerierung ergibt sich fortlaufend aus Abschnitt 3.1, beginnend mit der Nummer 9.

- (9) DGN. Leitlinien der DGN 2008, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008 [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf
- (10) Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
- (11) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157-74.
- (12) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
- (13) Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285-302.
- (14) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359(9313):1221-31.
- (15) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):938-52.
- (16) Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Hernan MA. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. *J Neurol* 2007;254(12):1736-41.
- (17) Duquette P, Pleines J, Girard M, et al. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992;19:466-71.
- (18) Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-55.
- (19) Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, Bilbe G, Hoyer D, et al. Brain sphingosine 1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008;117(1):77-93.

- (20) Odoardi F, Kawakami N, Klinkert WE. Blood-borne soluble protein antigen intensifies T cell activation in autoimmune CNS lesions and exacerbates clinical disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18625-30.
- (21) Kleinschnitz C, Meuth SG, Kieseier BC, Wiendl H. Immunotherapeutic approaches in MS: Update on Pathophysiology and Emerging Agents or Strategies. *EMID-DT* 2007;7 (1):35-63.
- (22) Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002;6(10):1-73.
- (23) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61.
- (24) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996 Mar;39(3):285-94.
- (25) The PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
- (26) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995 Jul;45(7):1268-76.
- (27) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45(7):1277-85.
- (28) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244(3):153-9.
- (29) Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):903-14.
- (30) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.

- (31) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Feb 4;362(5):402-15.
- (32) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
- (33) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
- (34) Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(3):327-32.
- (35) White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *J Neurosci Nurs* 2008;40(2):85-95.
- (36) Wiendl H, Kieseier BC. Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer; 2010.
- (37) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
- (38) Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2002;8(5):359-65.
- (39) Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999 May;122(Pt 5):871-82.
- (40) Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002 Mar;105(3):164-8.
- (41) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502-17.
- (42) Kerschensteiner M, Bareyre FM, Buddeberg BS, Merkler D, Stadelmann C, Bruck W, et al. Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;200(8):1027-38.
- (43) Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol* 2001 Jan;8(1):37-42.

- (44) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17;346(3):158-64.
- (45) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006 Sep 26;67(6):968-72.
- (46) Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253(3):287-93.
- (47) Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkief KA, Crum WR, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(2):141-7.
- (48) CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59(7):998-1005.
- (49) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- (50) Brex PA, O'Riordan JI, Miszkief KA, Moseley IF, Thompson AJ, Plant GT, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999;53(6):1184-90.
- (51) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(2):217-21.
- (52) Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49(5):1404-13.
- (53) Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995 Feb;45(2):255-60.
- (54) Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Frank JA, Hodgkinson S, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. *Ann Neurol* 1996 Jan;39(1):6-16.
- (55) Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002 Nov 12;59(9):1412-20.
- (56) Benedict RH, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006 Jun 15;245(1-2):67-72.

- (57) Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 Sep;63(9):1301-6.
- (58) Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2006 Mar;6(3):323-31.
- (59) Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004 Jul;14(3 Suppl):36S-45S.
- (60) Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006 Feb;5(2):158-70.
- (61) Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004 Jul;14(3 Suppl):27S-35S.
- (62) Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport* 2003 Mar 3;14(3):335-9.
- (63) Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006 Apr 15;30(3):891-8.
- (64) Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler* 2006 Dec;12(6):760-8.
- (65) Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005 Apr;2(2):277-303.
- (66) Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, Francis GS, Collins DL, Wolfson C, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994 Jul;36(1):76-82.
- (67) Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003 Feb;126(Pt 2):433-7.
- (68) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60(1):27-30.
- (69) Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 2004;109(6):385-9.

- (70) Dalton CM, Brex PA, Miskiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52(1):47-53.
- (71) De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnautelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58(1):65-70.
- (72) De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol* 2002;59(10):1565-71.
- (73) Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004 Apr;127(Pt 4):844-50.
- (74) Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev SE, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Oct;76(10):1457-9.
- (75) Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Feb;105(7):113-9.
- (76) Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Rouillet E, Sailer M, et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(4):460-6.
- (77) Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009 Jun;16(6):713-20.
- (78) Datamonitor. Stakeholder Insight: Multiple Sclerosis. Disease-modifying efficacy and side effects guide treatment choice. 2006 [cited 2008 Nov 10];2008 Available from: URL:
[http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/index.asp?R=DMHC2256&ref=findInfo/index.asp?search=multiple+sclerosis+AND+treatment+guidelines\\$;26;\\$x=5\\$;26;\\$y=7\\$;26;\\$N=%2D112131+337&Npreserve=337&defaultSearch=multiple%20sclerosis%20AND%20treatment%20guidelines](http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/index.asp?R=DMHC2256&ref=findInfo/index.asp?search=multiple+sclerosis+AND+treatment+guidelines$;26;$x=5$;26;$y=7$;26;$N=%2D112131+337&Npreserve=337&defaultSearch=multiple%20sclerosis%20AND%20treatment%20guidelines)
- (79) Datamonitor. Pipeline Insight: Multiple Sclerosis. The oral revolution. 2007 [cited 2008 Nov 10];2008 Available from: URL:
<http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/?R=DMHC2273&ref=findInfo/index.asp?N=337+%2D287723&Npreserve=337>
- (80) Plosker GL. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011 Jan 1;25(1):67-88.
- (81) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999 Nov 10;53(8):1622-7.

- (82) Kern S, Reichmann H, Ziemssen T. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2008 Aug;79(8):877-2, 884.
- (83) Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2010 Dec 29;10-1331.
- (84) Forbes A, While A, Taylor M. What people with multiple sclerosis perceive to be important to meeting their needs. *J Adv Nurs* 2007;58(1):11-22.
- (85) Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997;120 (Pt 5):865-916.
- (86) DMSG. Was ist Multiple Sklerose. DMSG 2010 May 25 [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms>
- (87) Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13(7):700-22.
- (88) Pohl D, Hennemuth I, von KR, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007 May;166(5):405-12.
- (89) Stark W, Huppke P, Gartner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 2008 Dec;255 Suppl 6:119-22.:119-22.
- (90) Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 2000 Apr;71(4):288-94.
- (91) Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011 Jan;28(1):51-61.
- (92) Wiethölter H. Multiple Sklerose. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 1105-37.
- (93) Datamonitor. *Epidemiology: Multiple Sclerosis*. 2011. [cited 2011 Sep 15]; Available from: URL: <http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/?R=HC00109-001&ref=findInfo/index.asp?N=66+%2D287723+%2D1281938>
- (94) Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln*. <http://www.bmg.bund.de> 2010 August 2 [cited 2011 Feb 23]; Available from: URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Kennzahlen-und-Faustformeln.pdf

- (95) Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerungsstand. <http://www.destatis.de> 2009 December 31 [cited 2011 Feb 23]; Available from: URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psm1>

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) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Anwendungsgebiet a1) ^a				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Anwendungsgebiet a2) ^a				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non- compliant) ^c	kontinuierlich	kontinuierlich	52 Tage bei einmal wöchentlicher Behandlung ^d
Anwendungsgebiet b) ^a				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	kontinuierlich	kontinuierlich	52 Tage bei einmal wöchentlicher Behandlung ^d

a: siehe Modul 3A Abschnitt 3.1.2

b: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS, die ohne Hilfe gehfähig sind

c: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS

d: Mathematisch gerundet. Bei der einmal wöchentlichen Gabe von IFN-β-1a i. m. werden rund 52,143 Behandlungen pro Jahr notwendig.

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Anwendungsgebieten a1, a2 und b wurde der jeweiligen Fachinformation entnommen (1;2;96). So wird für Fingolimod die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg empfohlen (Stand März 2011) (1). Bei Glatirameracetat beträgt die empfohlene Dosierung 20 mg, angewendet als einmal tägliche subkutane Injektion

(Stand März 2009) (2). Für IFN- β -1a (Avonex[®]) wird eine einmal wöchentliche intramuskuläre Injektion zu 30 μ g empfohlen (Stand März 2010) (96). Bei der Angabe der Behandlungsdauer wird auf die Berücksichtigung eines Schaltjahres verzichtet, sodass von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen wird.

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) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Anwendungsgebiet a1) ^a		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	365
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b	365
Anwendungsgebiet a2) ^a		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	365
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	52 ^d
Anwendungsgebiet b) ^a		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	365
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	52 ^d
<p>a: siehe Modul 3A Abschnitt 3.1.2</p> <p>b: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS, die ohne Hilfe gehfähig sind</p> <p>c: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS</p> <p>d: Mathematisch gerundet. Bei der einmal wöchentlichen Gabe von IFN-β-1a i. m. werden rund 52,143 Behandlungen pro Jahr notwendig.</p>		

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) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

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)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	365 DDD
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)	365 DDD
IFN-β-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	365 DDD

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).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien von Fingolimod 0,5 mg in den Anwendungsgebieten a1) (Glatirameracetat 20 mg/ml), a2) (IFN-β-1a i. m. 30µg/0,5 ml) und b) (IFN-β-1a i. m. 30µg/0,5 ml) stützen sich auf Informationen aus der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011, herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (97).

Für Glatirameracetat (ATC-Code: L03AX13) beträgt die definierte Tagesdosis laut ATC-Index 20 mg parenteral. Bei Dosierung, Art und Dauer der Anwendung von Glatirameracetat entsprechend der Fachinformation, d. h. angewendet als einmal tägliche subkutane Injektion zu 20 mg Glatirameracetat, beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 365 DDD (aus Vereinfachungsgründen ohne Berücksichtigung eines Schaltjahres).

Die definierte Tagesdosis für IFN-β-1a i. m. (ATC-Code: L03AB07) wird im ATC-Index mit DDD-Angaben zu 4,3 µg parenteral angegeben. Laut Fachinformation von Avonex® beträgt die empfohlene Dosis für die Behandlung der RRMS 30 µg einmal wöchentlich verabreicht als i. m. Injektion. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient entspricht damit rund 365 DDD.

Für Fingolimod (ATC-Code: L04AA27) liegen noch keine Angaben zu definierten Tagesdosen im ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2011 vor. Aufgrund der kontinuierlichen, einmal täglichen Einnahme einer Kapsel von Fingolimod zu 0,5 mg beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ebenfalls 365 DDD.

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 für die Anwendungsgebiete a1, a2 und b

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
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) 28 Hartkapseln	2.346,16	2.048,11
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®) Injektionslösung mit 28 Fertigspritzen	1.585,19	1.317,39
IFN-β-1a i. m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung mit 4 Fertigspritzen	1.655,87	1.448,70
IFN-β-1a i. m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Pen mit 4 Fertigspritzen	1.726,37	1.509,92
IFN-β-1a i. m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung mit 12 Fertigspritzen	4.871,51	4.240,98
IFN-β-1a i. m. 30µg Pulver (Avonex®) Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 4 Stück	1.726,37	1.509,92

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Darreichungsform und Packungsgröße in den jeweiligen Anwendungsgebieten a1), a2) und b) wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (Zugriff am 18.08.2011). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 1a SGB V (98) in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Für Fingolimod 0,5 mg in der Packung mit 28 Hartkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beispielsweise durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 296,00 Euro pro Packung.

Bei Glatirameracetat 20 mg/ml berechnen sich die Kosten analog für die Injektionslösung mit 28 Fertigspritzen durch Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie in Höhe von 265,75 Euro pro Packung.

Für die verschiedenen Darreichungsformen und Packungsgrößen von Interferon- β -1a i. m. erfolgte ein analoges Vorgehen. So berechnen sich die Kosten für die Injektionslösung mit 12 Fertigspritzen beispielsweise durch Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in Höhe von 2,05 Euro pro Packung sowie 628,48 Euro pro Packung.

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 3-18 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Anwendungsgebiet a1) ^a				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie	Zu Therapiebeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Großes Blutbild	Vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Anzeichen einer Infektion	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Vor und regelmäßig während der Behandlung	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3 ^d
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) und keine	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter	1

	anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus		Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b	Kontinuierliche Überwachung durch medizinisches Fachpersonal für den Zeitraum von 30 Minuten nach der ersten Selbstinjektion	Zu Therapiebeginn	1
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant), die zusätzlich an einer Herzerkrankung leiden ^b	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer Herzerkrankung	4
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit eingeschränkter Nierenfunktion ^b	Überwachung der Nierenfunktion, z. B. durch Laboruntersuchung von Kreatinin und Harnstoff	Regelmäßig während der Behandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	4
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone®)	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) im gebärfähigen Alter ^b	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1
Anwendungsgebiet a2) ^a				
Fingolimod 0,5 mg	Non-Responder	Kontinuierliche	Zu Therapiebeginn	1

(Gilenya®)	im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Großes Blutbild	Vor und regelmäßig während der Behandlung	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Vor und regelmäßig während der Behandlung	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor und regelmäßig während der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	3 ^d
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) und keine anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	1

	Virus			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Großes Blutbild	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion	104
Anwendungsgebiet b) ^a				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie	Zu Therapiebeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Großes Blutbild	Vor und regelmäßig während der Behandlung	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Leberfunktionstest	Vor und regelmäßig während der Behandlung	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor und regelmäßig während der	3 ^d

	schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation und anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus		Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation und vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	Großes Blutbild	Regelmäßig während der Behandlung	4

	gem. zugelassener Indikation ^c			
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion	104
<p>a: siehe Modul 3A Abschnitt 3.1.2</p> <p>b: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS, die ohne Hilfe gehfähig sind</p> <p>c: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS</p> <p>d: Laut Gilenya-Fachinformation sollten bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis vor und regelmäßig während der Behandlung ophthalmologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, wobei hier mangels indikationsspezifischer Ressourcenverbrauchsdaten konservativ und analog zu den Laborparametern von insgesamt vier Untersuchungen pro Jahr je Patient ausgegangen wird, sodass drei weitere Untersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis durchgeführt werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den entsprechenden Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (96) und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen (1;2). Aufgrund der empfohlenen einmal täglichen bzw. wöchentlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wird dabei von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen (s. auch 3.3.1). Da einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Therapiebeginn oder davor durchgeführt werden sollten, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-18 auf das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Behandlungsjahren entfallen die zu Therapiebeginn und davor durchgeführten Leistungen, die Therapiekosten fallen damit in den Folgejahren niedriger aus.

Entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sollten alle Patienten bei Therapiebeginn für den Zeitraum von sechs Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Des Weiteren wird empfohlen, bei allen Patienten drei bis

vier Monate nach Therapiebeginn eine ophthalmologische Beurteilung zur frühzeitigen Diagnose eines Makulaödems durchzuführen. Zusätzlich wird eine Überprüfung des großen Blutbildes sowie der Transaminasen- und Bilirubin-Werte vor Therapiebeginn und anschließend regelmäßig während der Behandlung empfohlen. Da die empfohlene Untersuchungsfrequenz der Laborparameter in der Fachinformation nur für die Lebertransaminasen-Spiegel vorgegeben ist (durchzuführen in den Monaten 1, 3, 6 und regelmäßig danach), wird im Folgenden mangels indikationsspezifischer Ressourcenverbrauchsdaten aus Vereinfachungsgründen von fünf notwendigen Kontrolluntersuchungen des großen Blutbildes und der Transaminasen- und Bilirubin-Werte pro Patient im ersten Behandlungsjahr ausgegangen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus wird zusätzlich eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung empfohlen. Da bereits eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung für alle Patienten nach drei bis vier Monaten nach Therapiebeginn vorgesehen ist, wird für Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus von drei zusätzlichen Untersuchungen pro Patient im ersten Behandlungsjahr ausgegangen. Bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung sollte zusätzlich vor Therapiebeginn eine kardiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Des Weiteren wird vor Therapiebeginn bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus zusätzlich eine Testung auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus empfohlen; bei negativem Antikörpertest sollte sich eine entsprechende Impfung anschließen. Mangels indikationsspezifischer Daten zum Durchimpfungsstatus der MS-Patienten in Bezug auf das Varicella-Zoster-Virus wird hier konservativ von einer Testung aller Patienten auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus ausgegangen. Entsprechend des auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Ratgebers für Ärzte zu den Varizellen können bei rund 95 % der Erwachsenen in Deutschland Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus nachgewiesen werden, sodass von der Notwendigkeit einer Impfung von 5 % der Zielpopulation ausgegangen wird (99). Zur Vorbeugung einer primären Windpockenerkrankung wird die Verwendung von Varilrix[®] oder Varivax[®] als zweimalige subkutane Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen empfohlen (100). Für Patientinnen im gebärfähigen Alter muss zudem ein Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet a1) sind die Patienten bei Beginn der Behandlung von einem Neurologen oder in der Behandlung von MS-Erkrankten erfahrenen Arzt zu überwachen. Sollte bei den Patienten eine bereits bestehende Herzerkrankung vorliegen, wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen. Zusätzlich sollte die Nierenfunktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion während der Behandlung überwacht werden. Mangels indikationsspezifischer Ressourcendaten wird hierbei von jeweils vier Kontrolluntersuchungen pro Patient pro Jahr ausgegangen. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte zudem ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, da Glatirameracetat während der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf.

Bei der Therapie mit IFN- β -1a i. m., der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Anwendungsgebieten a2) und b), wird die Überwachung des Gesamtblutbildes, der chemischen Blutwerte sowie der Leberfunktionswerte empfohlen, wobei auch hier von jeweils vier Kontrolluntersuchungen im Jahr ausgegangen wird. Aufgrund der mit der Therapie mit IFN- β -1a i. m. häufig einhergehenden grippeähnlichen Symptomatik wird vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen. Bei rund 52 Anwendungen von IFN- β -1a i. m. pro Jahr werden ca. 104 definierte Tagesdosen benötigt. Als Vertreter dieser Wirkstoffklasse wird beispielhaft Paracetamol angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie Keine Gebührenordnungsposition (GOP) vorhanden.	0,00
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung Grundpauschale für Patienten im Alter von 6-59 Jahren (GOP 06211: 515 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig	18,05
Kardiologische Kontrolluntersuchung Grundpauschale für Patienten im Alter von 6-59 Jahren (GOP 13541: 585 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig	20,50
Kontinuierliche Überwachung durch medizinisches Fachpersonal für den Zeitraum von 30 Minuten nach der ersten Selbstinjektion Keine GOP vorhanden.	0,00
Großes Blutbild Mechanisierter vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	1,10
Chemische Blutwerte	Summe: 2,40
• Kalium (GOP 32081)	0,25
• Calcium (GOP 32082)	0,25
• Natrium (GOP 32083)	0,25
• Chlorid (GOP 32084)	0,25
• Magnesium (GOP 32248)	1,40
Leberfunktionstest	Summe: 0,75
• GPT (GOP 32070)	0,25
• GOT (GOP 32069)	0,25
• Bilirubin (GOP 32058)	0,25
Überwachung der Nierenfunktion	Summe: 0,50
• Kreatinin (GOP 32066)	0,25
• Harnstoff (GOP 32065)	0,25
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629)	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus, z. B. Varivax® (Kosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei einem Apothekenabgabepreis i. H. v. 55,78 Euro, Zugriff Lauer-Taxe am 18.08.2011, bei zweimaliger subkutaner Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen)	96,00
Schwangerschaftstest (GOP 32132)	1,30
Antipyretisch wirksames Analgetikum, z. B.	0,49

Paracetamol (DDD-Kosten entsprechend des Arzneiverordnungsreports 2010, S. 267)	
---	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung zum 1. Juli 2011 (102). Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel bzw. Impfstoffe wurden dem Arzneiverordnungsreport 2010 (7) bzw. der Lauer-Taxe (Zugriff am 18.08.2011) (101) entnommen. Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (102) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 3,5048 Cent je Punkt. Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten werden die Punktwerte der jeweiligen Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert multipliziert. Aus Vereinfachungsgründen wird bei den augenärztlichen und kardiologischen Grundpauschalen nur Bezug genommen auf die Altersgruppe der 6 bis 59-jährigen Patienten. Dies kann mit dem Durchschnittsalter der MS-Patienten begründet werden.

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (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.

Tabelle 3-20: 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) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

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
Anwendungsgebiet a1) ^a (Anzahl der Patienten in der GKV: 4.288)				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie	0,00	0,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	18,05	77.398,40
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Großes Blutbild (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	5,50	23.584,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,75	16.080,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	54,15	232.195,20
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	20,50	87.904,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) und keine anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30	48.454,40
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	96,00	411.648,00

	negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus			(bei ca. 215 Patienten ohne Antikörper gegen VZV ^d : 20.640,00)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	1,30	5.574,40 (bei ca. 3.189 Frauen ^e : 4.145,70)
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) ^b	Kontinuierliche Überwachung durch medizinisches Fachpersonal für den Zeitraum von 30 Minuten nach der ersten Selbstinjektion	0,00	0,00
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant), die zusätzlich an einer Herzerkrankung leiden ^b	Kardiologische Kontrolluntersuchung	82,00	351.616,00
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) mit eingeschränkter Nierenfunktion ^b	Überwachung der Nierenfunktion	2,00	8.576,00
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) im gebärfähigen Alter ^b	Schwangerschaftstest	1,30	5.574,40 (bei 3.189 Frauen ^e : 4.145,70)
Anwendungsgebiet a2)^a (Anzahl der Patienten in der GKV: 3.682)				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie	0,00	0,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	18,05	66.460,10
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Großes Blutbild (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	5,50	20.251,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,75	13.807,50

Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (compliant) mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	54,15	199.380,30
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (compliant) mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	20,50	75.481,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (compliant) und keine anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30	41.606,60
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (compliant) mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	96,00	353.472,00 (bei ca. 185 Patienten ohne Antikörper gegen VZV ^d : 17.760,00)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (compliant) im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	1,30	4.786,60 (bei ca. 2.738 Frauen ^e : 3.559,40)
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Großes Blutbild (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	4,40	16.200,80
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	9,60	35.347,20
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Leberfunktionstest	3,00	11.046,00
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) ^c	Antipyretisch wirksames Analgetikum	50,96	187.634,72
Anwendungsgebiet b) ^a (Anzahl der Patienten in der GKV: 1.764)				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Kontinuierliche Überwachung für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen	0,00	0,00

		und Symptome einer Bradykardie		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	18,05	31.840,20
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Großes Blutbild (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	5,50	9.702,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,75	6.615,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation und anamnestisch bekannte Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	54,15	95.520,60
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation und vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	20,50	36.162,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation bei fehlender anamnestisch bekannter Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30	19.933,20
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	96,00	169.344,00 (bei ca. 89 Patienten ohne Antikörper gegen VZV ^d : 8.544,00)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation	Schwangerschaftstest	1,30	2.293,20 (bei ca. 1.312 Frauen ^e :

	im gebärfähigen Alter			1.705,60)
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Großes Blutbild (Mechanisierter vollständiger Blutstatus)	4,40	7.761,60
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	9,60	16.934,40
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Leberfunktionstest	3,00	5.292,00
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation ^c	Antipyretisch wirksames Analgetikum	50,96	89.893,44

a: siehe Modul 3A Abschnitt 3.1.2

b: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS, die ohne Hilfe gehfähig sind

c: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS

d: Unter Berücksichtigung eines Anteils von 5 % der Erwachsenen in Deutschland, bei denen keine Antikörper gegen VZV nachgewiesen werden können (99).

e: Bei einem Geschlechter-Verhältnis von 2,9:1 (Frauen:Männer); siehe Modul 3A Tabelle 3-10.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-12, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) für die Anwendungsgebiete a1), a2) und b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Anwendungsgebiet a1) ^b (Anzahl der Patienten in der GKV: 4.288)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	Arzneimittelkosten 26.698,58 Zusatzkosten: 27,30 Summe: 26.725,88	Arzneimittelkosten 114.483.511,04 Zusatzkosten: 117.062,40 Summe: 114.600.573,44
	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant) Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ^j	Arzneimittelkosten 26.698,58 Zusatzkosten: 119,03 ^k Summe: 26.817,61	Arzneimittelkosten 114.483.511,04 Zusatzkosten: 510.401,70 Summe: 114.993.912,74
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)^h Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	Arzneimittelkosten 17.173,12 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 17.173,12	Arzneimittelkosten 73.638.338,56 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 73.638.338,56
	Non-Responder im Anwendungsgebiet a1 (compliant)^h Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-	Arzneimittelkosten 17.173,12	Arzneimittelkosten 73.638.338,56

	Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ⁱ	Zusatzkosten: 84,97 Summe: 17.258,09	Zusatzkosten: 364.337,70 Summe: 74.002.676,26
Anwendungsgebiet a2) ^b (Anzahl der Patienten in der GKV: 3.682)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	Arzneimittelkosten 26.698,58 Zusatzkosten: 27,30 Summe: 26.725,88	Arzneimittelkosten 98.304.171,56 Zusatzkosten: 100.518,60 Summe: 98.404.690,16
	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant) Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ⁱ	Arzneimittelkosten 26.698,58 Zusatzkosten: 119,04 ^k Summe: 26.817,62	Arzneimittelkosten 98.304.171,56 Zusatzkosten: 438.305,90 Summe: 98.742.477,46
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®])	Non-Responder im Anwendungsgebiet a2 (non-compliant)ⁱ Bei IFN-β-1a i. m. sollen alle in Tabelle 3-18 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für <u>alle</u> Patienten durchgeführt werden	Arzneimittelkosten 18.884,84 ^d 19.682,89 ^e 18.428,07^f 19.682,89 ^g Zusatzkosten: 67,96 Summe: 18.952,80 ^d 19.750,85 ^e 18.496,03^f 19.750,85 ^g	Arzneimittelkosten 69.533.980,88 ^d 72.472.400,98 ^e 67.852.153,74 ^f 72.472.400,98 ^g Zusatzkosten: 250.228,72 Summe: 69.784.209,60 ^d 72.722.629,70 ^e 68.102.382,46 ^f 72.722.629,70 ^g
Anwendungsgebiet b) ^b (Anzahl der Patienten in der GKV: 1.764)			

Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	<p>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation</p> <p>Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für <u>alle</u> Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen</p>	<p>Arzneimittelkosten 26.698,58</p> <p>Zusatzkosten: 27,30</p> <p>Summe: 26.725,88</p>	<p>Arzneimittelkosten 47.096.295,12</p> <p>Zusatzkosten: 48.157,20</p> <p>Summe: 47.144.452,32</p>
	<p>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikation</p> <p>Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werdenⁱ</p>	<p>Arzneimittelkosten 26.698,58</p> <p>Zusatzkosten: 119,06^k</p> <p>Summe: 26.817,64</p>	<p>Arzneimittelkosten 47.096.295,12</p> <p>Zusatzkosten: 210.022,60</p> <p>Summe: 47.306.317,72</p>
IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	<p>Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS gem. zugelassener Indikationⁱ</p> <p>Bei IFN-β-1a i. m. sollen alle in Tabelle 3-18 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für <u>alle</u> Patienten durchgeführt werden</p>	<p>Arzneimittelkosten 18.884,84^d</p> <p>19.682,89^e</p> <p>18.428,07^f</p> <p>19.682,89^g</p> <p>Zusatzkosten: 67,96</p> <p>Summe: 18.952,80^d</p> <p>19.750,85^e</p> <p>18.496,03^f</p> <p>19.750,85^g</p>	<p>Arzneimittelkosten 33.312.857,76^d</p> <p>34.720.617,96^e</p> <p>32.507.115,48^f</p> <p>34.720.617,96^g</p> <p>Zusatzkosten: 119.881,44</p> <p>Summe: 33.432.739,20^d</p> <p>34.840.499,40^e</p> <p>32.626.996,92^f</p> <p>34.840.499,40^g</p>
Summe über alle Anwendungsgebiete (Anzahl der Patienten in der GKV: 9.734)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	<p>Zielpopulation in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b)^b</p> <p>Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-</p>	<p>Arzneimittelkosten 26.698,58</p>	<p>Arzneimittelkosten 259.883.977,72</p>

	Leistungen, die für alle Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	Zusatzkosten: 27,30 Summe: 26.725,88	Zusatzkosten: 265.738,20 Summe: 260.149.715,92
	Zielpopulation in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b)^b Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ⁱ	Arzneimittelkosten 26.698,58 Zusatzkosten: 119,04 ^k Summe: 26.817,62	Arzneimittelkosten 259.883.977,72 Zusatzkosten: 1.158.730,20 Summe: 261.042.707,92
Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. (Copaxone [®]) im Anwendungsgebiet a1) <u>bzw.</u> IFN-β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex [®]) in den Anwendungsgebieten a2) und b) (Berechnung basiert auf Avonex [®] -Packung mit 12 Fertigspritzen Injektionslösung, unter der Annahme, dass bei der kontinuierlichen Therapie einer chronischen Erkrankung regelmäßig die größte Packungsgröße verordnet wird.)	Zielpopulation in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b)^b Unter Berücksichtigung nur derjenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für alle Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden sollen	Arzneimittelkosten n/a ^l Zusatzkosten: n/a ^l Summe: n/a ^l	Arzneimittelkosten 173.997.607,78 Zusatzkosten: 370.110,16 Summe: 174.367.717,94
	Zielpopulation in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b)^b Unter Berücksichtigung aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unter der Annahme, dass diese für alle Patienten durchgeführt werden ⁱ	Arzneimittelkosten n/a ^l Zusatzkosten: n/a ^l Summe: n/a ^l	Arzneimittelkosten 173.997.607,78 Zusatzkosten: 734.447,86 Summe: 174.732.055,64
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation beziehungsweise Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2</p> <p>c: Jahrestherapiekosten enthalten nur Angaben zu Aufwendungen die direkt mit der Verordnung des Medikaments anfallen. Kosten für krankenhauspflichtige und steroidpflichtige Schübe, die bei nicht ausreichender Wirksamkeit anfallen, sind hier nicht eingerechnet. Die klinischen Daten zum direkten Vergleich von Fingolimod und IFN-β-1a i. m. sprechen dafür, dass dieser Kostenpunkt für IFN-β-1a i. m. deutlich höher ausfallen wird als für Fingolimod (klinische Daten in Modul 4).</p> <p>d: Berechnung basiert auf Packung mit Injektionslösung (4 Fertigspritzen)</p> <p>e: Berechnung basiert auf Packung mit Pen (4 Fertigspritzen)</p> <p>f: Berechnung basiert auf Packung mit Injektionslösung (12 Fertigspritzen)</p> <p>g: Berechnung basiert auf Packung mit Trockensubstanz zur Herstellung einer Injektionslösung (4 Stück)</p>			

h: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS, die ohne Hilfe gehfähig sind
i: Vergleichstherapie zugelassen für Patienten mit RRMS
j: Ausnahme, sofern zutreffend: Impfung gegen VZV (5 % gem. RKI) und Schwangerschaftstest (Geschlechterverhältnis siehe Tabelle 3-10).
k: Abweichungen basieren auf Rundung bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten mit VZV-Impfung sowie der Anzahl der Frauen in den jeweiligen Anwendungsgebieten (Werte wurden jeweils aufgerundet). Die Zusatzkosten je Patient ermitteln sich aus den Zusatzkosten für die GKV insgesamt geteilt durch die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Anwendungsgebieten.
l: Auf die Angabe der Kosten je Patient wird aufgrund der fehlenden Interpretierbarkeit der Ergebnisse verzichtet.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b) ergeben sich durch Zusammenführung der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen.

Bei der Ermittlung der jährlichen Arzneimittelkosten wurden die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu Grunde gelegt. Zur Vermeidung von Ungenauigkeiten erfolgte die Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten ohne mathematische Rundung bei der Ermittlung der notwendigen Packungsanzahl je Jahr. Aus Vereinfachungsgründen wird auf die Berücksichtigung von Schaltjahren verzichtet.

So ergeben sich die jährlichen Arzneimittelkosten bei dem zu bewertenden Arzneimittel durch Multiplikation der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte mit der Anzahl der für die kontinuierliche Therapie erforderlichen Anzahl an Packungen pro Jahr. Bei 365 Behandlungstagen je Jahr werden rund 13,04 Packungen pro Jahr mit 28 Hartkapseln verbraucht. Die jährlichen Arzneimittelkosten berechnen sich damit zu 26.698,58 Euro.

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet a1) wurden analog dazu berechnet. Für die Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/ml s. c. werden bei kontinuierlicher Anwendung über 365 Tage ebenfalls rund 13,04 Packungen je Jahr mit 28 Fertigspritzen benötigt, sodass die jährlichen Arzneimittelkosten 17.173,12 Euro betragen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den beiden Anwendungsgebieten a2) und b) werden die jährlichen Arzneimittelkosten getrennt für die verschiedenen Darreichungsformen und Packungsgrößen angegeben. Aufgrund der einmal wöchentlichen Anwendung von IFN- β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml werden bei der Injektionslösung mit vier Fertigspritzen pro Packung rund 13,04 Packungen pro Jahr verbraucht, sodass sich die jährlichen Arzneimittelkosten zu 18.884,84 Euro ergeben. Analog dazu berechnen sich die jährlichen Kosten für das Arzneimittel beim Pen mit vier Fertigspritzen zu 19.682,89 Euro. Bei der Injektionslösung mit zwölf Fertigspritzen pro Packung werden rund 4,35 Packungen pro Jahr für eine kontinuierliche Therapie entsprechend der Fachinformation benötigt, sodass die jährlichen Arzneimittelkosten 18.428,07 Euro betragen. Für die Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur

Herstellung einer Injektionslösung berechnen sich die jährlichen Arzneimittelkosten schließlich zu 19.682,89 Euro.

Bei den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation werden in Tabelle 3-21 zur Wahrung der Übersichtlichkeit zum einen nur Kosten für diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben, die für die gesamte Patientenpopulation durchgeführt werden sollen. Dies umfasst bei dem zu bewertenden Arzneimittel die Zusatzkosten für die 6-Stunden-Überwachung bei Therapiebeginn, die ophthalmologische Kontrolluntersuchung nach drei bis vier Monaten nach Behandlungsbeginn sowie die regelmäßige Überwachung des großen Blutbildes und der Leberfunktionswerte (aufgeführt in Tabelle 3-20). Da die Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus beispielsweise nicht bei allen Patienten durchgeführt werden muss, werden die entsprechenden Zusatzkosten hier nicht berücksichtigt.

Zum anderen werden die Zusatzkosten in Tabelle 3-21 für jedes betrachtete Arzneimittel in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b) unter der restriktiven Annahme angegeben, dass jeweils alle Patienten des entsprechenden Anwendungsgebietes diese zusätzlichen GKV-Leistungen erhalten. Dies dient der Verdeutlichung der möglichen Spannweite der zu erwartenden zusätzlichen Kosten. Dazu gehören bei dem zu bewertenden Arzneimittel drei weitere ophthalmologische Kontrolluntersuchungen, eine kardiologische Kontrolluntersuchung sowie ein Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus. Zusätzlich werden die Zusatzkosten für die Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus bei 5 % der Patienten sowie der Schwangerschaftstest für alle Patientinnen entsprechend des Frauenanteils (siehe Tabelle 3-10) berücksichtigt. Hierbei wurde, wie in Tabelle 3-20 angegeben, stets mit aufgerundeten Patientenzahlen gerechnet, sodass es bei der Angabe der Zusatzkosten je Patient zu Rundungsabweichungen kommen kann.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien in den Anwendungsgebieten a1), a2) und b) erfolgte die Berechnung der Zusatzkosten analog. So entstehen bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet a1 keine Zusatzkosten, wenn man nur diejenigen GKV-Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten durchgeführt werden sollten, da die kardiologischen Kontrolluntersuchungen sowie die Überwachung der Nierenfunktion und der Schwangerschaftstest jeweils nur bei bestimmten Patientengruppen durchgeführt werden sollten (d. h. bei Patienten mit einer Herzerkrankung, mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Frauen). Nimmt man an, dass diese GKV-Leistungen zusätzlich bei allen Patienten notwendig sind, betragen die Zusatzkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet a1) 84,97 Euro pro Jahr. Hierbei wurden die Kosten für den einmalig durchzuführenden Schwangerschaftstest analog zum Vorgehen bei dem zu bewertenden Arzneimittel entsprechend des Frauenanteils berücksichtigt.

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Anwendungsgebieten a2) und b) sollten die in der Fachinformation angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für alle Patienten durchgeführt werden, sodass auf eine Unterscheidung der Zusatzkosten in Tabelle 3-21 verzichtet werden konnte.

Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten über alle Anwendungsgebiete hinweg erfolgte die Berechnung der Arzneimittelkosten von IFN- β -1a i. m. auf Basis der größten Packungsgröße unter der Annahme, dass diese den größten Verordnungsanteil ausmacht.

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.

In Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 wurden die Prävalenz und die daraus resultierenden Patientenzahlen dargestellt. Von den rund 67.100 RRMS-Patienten in Deutschland kommen rund 11.200 Patienten (9.734 in der GKV) entsprechend der zugelassenen Indikation für eine Behandlung mit Fingolimod in Frage. Die Zahlenwerte, die im Weiteren angegeben werden beziehen sich auf die Gesamtheit der relevanten Patienten, nicht auf GKV-Anteile.

Ungefähr 80 % der RRMS-Patienten sind derzeit immunmodulatorisch behandelt, davon 71,77 % mit IFN- β (s. Abschnitt 3.2.3). Glatirameracetat erhalten 20,55 % (83). Die Patientengruppe der IFN Non-Responder (9.204 Patienten) ist entweder mit IFN- β austherapiert oder kommt wegen mangelnder Therapietreue, die oftmals mit der Applikationsart und den auftretenden Nebenwirkungen zusammenhängt (91), nicht weiter für eine Therapie mit IFN- β in Frage. Als weitere Therapieoption steht für diese Patienten Glatirameracetat (oder für die bisher nicht therapietreuen Patienten weiterhin IFN- β) zur Verfügung, das allerdings auch injiziert wird. Daher ist eine Patientenpräferenz für Fingolimod anzunehmen. Die orale Darreichungsform ermöglicht die Vermeidung applikationsbedingter Nebenwirkungen, daher wird angenommen, dass gerade im Versorgungskontext einer chronischen Erkrankung und damit einer dauerhaft notwendigen Therapie ein großes Interesse seitens der Patienten und Therapeuten besteht. Die anwenderfreundliche Applikationsform ist neben der höheren Wirksamkeit eines der großen Ziele in der Verbesserung der Therapie (siehe Abschnitt 3.2.2). Eine genaue Angabe, wie groß der Anteil an Patienten sein wird, die auf Fingolimod eingestellt werden, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht gemacht werden. Da die Neueinführung eines oralen Therapeutikums im Bereich der MS-Therapie bisher einmalig ist, existieren keine Vergleichswerte. Es wird grob geschätzt, dass 90 % der IFN Non-Responder auf Fingolimod wechseln, insgesamt

wären das 8.284 Patienten. Ein großer Unsicherheitsbereich von einigen Prozentpunkten nach unten und wenigen nach oben wird daher angenommen.

Von den, wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, rund 20 % der nicht-therapierten Patienten fallen 14,9 % (2.037 Patienten) unter die Definition einer rasch fortschreitenden RRMS und kommen damit für Fingolimod in Frage. Es wird angenommen, dass 90% dieser Patienten auf Fingolimod eingestellt werden, das wären 1.833 Patienten. Es gelten hier aber die gleichen Einschränkungen wie bereits oben angemerkt. Genaue Angaben können zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gemacht werden, die Erfahrungswerte fehlen. Ein Unsicherheitsbereich von einigen Prozentpunkten gilt auch hier.

Aus den klinischen Studien ergibt sich eine Therapie-Abbruchrate zwischen ca. 7,7 % in der 12-monatigen TRANSFORMS-Studie und von 13,2 % in der 24-monatigen FREEDOMS-Studie (in der Gesamtpopulation). In den relevanten Subpopulationen liegen die Abbruchraten in der TRANSFORMS bei rund 6 % (IFN Non-Responder) und 11 % (schnell fortschreitende RRMS) beziehungsweise in der FREEDOMS bei rund 17 % (IFN Non-Responder) und 15 % (schnell fortschreitende RRMS) (103). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesen Werten ausgegangen. Zur Vereinfachung wird im Weiteren mit einem mittleren Wert von 12 % für die relevanten Subpopulationen gerechnet. Von den oben genannten 10.117 Patienten (8.284 Non-Responder + 1.833 mit rasch fortschreitender RRMS) brechen dann im Mittel 12 % der IFN Non-Responder (994 Patienten) und 12 % der Patienten mit rasch fortschreitender RRMS (220 Patienten) die Therapie ab (insgesamt 1.214 Patienten). Damit verbleiben 7.290 IFN Non-Responder und 1.613 Patienten mit schnell fortschreitender RRMS auf Fingolimod, insgesamt 8.903 Patienten.

Kontraindikation für die Behandlung mit Fingolimod sind ein bestehendes Immundefizienzsyndrom, schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose), bestehende aktive maligne Erkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinom) und schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass diese Fälle nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden.

Insgesamt wird also von einem Versorgungsanteil von 8.903 Patienten von den 11.241 in Frage kommenden Fingolimod-Patienten ausgegangen. Das entspricht einem Anteil von 79 %.

Auf den zweckmäßigen Vergleichstherapien verbleiben nach diesen Annahmen 10 % der IFN Non-Respondern, die nicht auf Fingolimod eingestellt wurden (920 Patienten) zuzüglich der Therapieabbrecher (1.214 Patienten), insgesamt 2.134 Patienten. Die IFN Non-Responder teilen sich in therapietreue (Anwendungsgebiet a1, 53,8 %) und nicht-therapietreue Patienten (Anwendungsgebiet a2, 46,2 %). 1.148 Patienten werden daher gemäß obiger Annahme auf Glatirameracetat eingestellt (a1), 986 Patienten bleiben auf IFN- β (a2), (10 % und 9 % Versorgungsanteil). Von den Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS

(Anwendungsgebiet b) 10 %, die nicht auf Fingolimod eingestellt wurden (204 Patienten) zuzüglich der Therapieabbrecher (220 Patienten), insgesamt 424 Patienten auf IFN- β (4 % Versorgungsanteil). Der Anteil an IFN- β -Patienten addiert sich daher aus den nicht-therapietreuen IFN Non-Respondern und den Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS auf 1.410 Patienten (13 %). Die Abbruchraten für IFN- β und Glatirameracetat liegen gemäß aktuellen Publikationsdaten bei ungefähr 40 % innerhalb des ersten Jahres und unterscheiden sich kaum zwischen IFN- β und Glatirameracetat (104). Damit reduziert sich der Versorgungsanteil bei IFN- β auf 846 Patienten (8 %) und bei Glatirameracetat auf 698 Patienten (6 %). Es wird davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikation nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden.

Insgesamt wird also von einem Versorgungsanteil von 79 % bei Fingolimod ausgegangen, bei IFN- β von 8 % und bei Glatirameracetat von 6 % (Prozentangaben gerundet).

Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist im vorliegenden Fall nicht sinnvoll, da es sich um eine chronische Erkrankung und damit um eine Dauertherapie handelt, die in der Regel ambulant betreut wird, auch wenn gegebenenfalls stationär auf die Therapie eingestellt wird.

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.

Unter Anwendung der oben dargestellten Versorgungsanteile stellt sich die Marktsituation wie folgt dar: Mit Fingolimod werden 79 % der gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten behandelt, 8 % werden weiterhin mit IFN- β behandelt und 6 % mit Glatirameracetat. Die verbleibenden Patienten erhalten keine dieser 3 Therapiemöglichkeiten. Diese Anteile entsprechen folgenden Jahrestherapiekosten:

- Fingolimod 206.223.739,26 EUR
- IFN- β 8.058.350,35 EUR
- Glatirameracetat 4.440.160,58 EUR

Für die Berechnung wurden die in Abschnitt 3.3.5 hergeleiteten Jahrestherapiekosten für Fingolimod (über alle Anwendungsgebiete), für IFN- β -1a i. m. (über die Anwendungsgebiete a2 und b) und Glatirameracetat (über das Anwendungsgebiet a1) zugrunde gelegt.

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.

Eine systematische Recherche wurde nicht durchgeführt. Quellen für die Angaben in Abschnitt 3.3 sind die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das DIMDI gibt eine jährlich aktualisierte amtliche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) heraus, darauf wurde in den obigen Abschnitten Bezug genommen (97). Kosten für Zusatzleistungen im Rahmen der kassenärztlichen Leistungen sind dem „Einheitlichen Bewertungsmaßstab“ in der aktuellen Fassung entnommen (102). Die Therapiekostenberechnung stützt sich auf die aktuellen Preise aus der Lauertaxe (101).

Das RKI ist hinsichtlich der Fragestellung zur Varizella-Zoster Impfung die Quelle der Wahl, der Ratgeber des RKI wurde daher in diesem Abschnitt zitiert (100).

Die Quelle zur Abbruchrate unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien (Wong et al.) (104) wurde in den Suchergebnissen zur Compliance unter IFN- β identifiziert (s. Abschnitt 3.2.5). Die Quelle wurde zwar für die Berechnung der Compliance-Raten unter den IFN Non-Respondern nicht herangezogen und bei der Literaturbewertung ausgeschlossen, da keine Verknüpfung der Compliance mit klinischen Response-Daten herauszulesen waren. Für die Ermittlung der Abbruchrate wurde die Quelle aber als relevant angesehen.

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).

Die Nummerierung ergibt sich fortlaufend aus Abschnitt 3.2, beginnend mit der Nummer 96. Drei Quellen werden aus Abschnitt 3.1 zitiert (Zitat Nummer 1, 2 und 7). Zwei Quellen werden aus Abschnitt 3.2 zitiert (Zitat Nummer 83 und 91).

- (1) Biogen Idec Limited. Fachinformation Avonex[®] 30 Mikrogramm/0,5ml. www fachinfo de 2010 March [cited 2011 Mar 11];Available from: URL: www.fachinfo.de
- (2) Teva, Sanofi Aventis. Fachinformation Copaxone[®] 20mg/ml. www fachinfo de 2009 March [cited 2011 Mar 23];Available from: URL: www.fachinfo.de
- (7) Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2010. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- (83) Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving

- immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2010 Dec 29;10-1331.
- (91) Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011 Jan;28(1):51-61.
- (96) Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya®. Novartis Pharma 2011 March
- (97) GKV-Arzneimittelindex im wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2011.
- (98) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, (2011).
- (99) Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose). http://www.rki.de/cln_117/nn_504678/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Varizellen.html#doc200744bodyText2 2011 [cited 2011 Aug 30]; Available from: URL: http://www.rki.de/cln_117/nn_504678/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Varizellen.html#doc200744bodyText2
- (100) Winkelmann, A, Löbermann, M, Reisinger, EC, Zettl UK. Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod. *Nervenarzt* 2011 Aug;17:1-5.
- (101) Lauer. Lauertaxe, 15-08-2011 [cited 2011 Sept 18].
Ref Type: Catalog
- (102) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm> 2011 January 24 [cited 2011 Mar 11]; Available from: URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>
- (103) Novartis. Zusatzauswertungen TRANSFORMS und FREEDOMS. 2011 Sep 16.
- (104) Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies in Ontario is Low. *Can J Neurol Sci.* 2011 May;38(3):429-33.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die im Weiteren beschriebenen Maßnahmen sind gemäß der Fachinformation (96) wiedergegeben und leiten sich aus den Safety-Daten des klinischen Studienprogramms mit Fingolimod ab. Die entsprechenden Daten können den jeweiligen Studienberichten entnommen werden (Modul 5).

Es sind besondere Vorsichtsmaßnahmen vor und während der Therapie mit Fingolimod zu beachten. Dies beinhaltet diagnostische Maßnahmen und Verlaufskontrollen vor allem im Hinblick auf die im Folgenden beschriebenen Situationen und Risiken. Die Maßnahmen und Kontrollen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden, besondere Anforderungen an die Infrastruktur sind nicht gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich keine Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen. Laut Fachinformation ist der Beginn und die Überwachung der Therapie durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der MS besitzt.

Vorsichtsmaßnahmen

Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer vorübergehenden Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. Deshalb sollten alle Patienten zu Therapiebeginn sowie nach einer Behandlungsunterbrechung von mehr als 2 Wochen für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptome einer Bradyarrhythmie überwacht werden.

Bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades oder höher, Sick-Sinus-Syndrom, ischämischer Herzerkrankung, kongestiver Herzinsuffizienz oder signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen sollte die Anwendung von Fingolimod erst nach Konsultation eines Kardiologen erfolgen.

Fingolimod sollte nicht zusammen mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) verabreicht werden.

Der Therapiebeginn bei Patienten unter Beta-Blockern oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können, sollte aufgrund des additiven Effekts auf die Herzfrequenz mit Vorsicht erfolgen.

QT-Intervall

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern können, sollte bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie, angeborene QT-Verlängerung, kongestive Herzinsuffizienz, gleichzeitige Gabe antiarrhythmischer Arzneimittel der Klasse Ia oder Klasse III vermieden werden.

Infektionen

Ein pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod ist die dosisabhängige, reversible Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 %-30 % des Ausgangswerts. Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles großes Blutbild vorliegen (d. h. nicht älter als 6 Monate). Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbildes regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung bis zur Besserung unterbrochen werden.

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

Vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod sollten Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus auf Antikörper gegen Varicella-Zoster getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod eine Varicella-Zoster-Impfung in Erwägung gezogen werden.

Das Auswaschen von Fingolimod kann nach Beendigung der Therapie bis zu 2 Monate dauern und die Überwachung auf Infektionen sollte demzufolge über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Makulaödem

Bei 0,4 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme berichtet. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko. Es wird daher empfohlen, bei diesen Patienten vor Behandlungsbeginn eine

ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Leberfunktion

Fingolimod darf bei bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden. Der Behandlungsbeginn sollte bei aktiver viraler Hepatitis verschoben werden.

Vor Therapiebeginn sollten aktuelle Transaminase- und Bilirubin-Werte vorliegen. Die Lebertransaminase-Spiegel sollten in den Monaten 1, 3 und 6 und regelmäßig danach sowie bei Anzeichen einer Leberfunktionsstörung überprüft werden. Eine häufigere Überwachung ist bei Übersteigen des 5fachen Wertes der oberen Normgrenze, einschließlich Serumbilirubin- und alkalischer Phosphatase notwendig. Bei wiederholter Bestätigung des über 5fach-erhöhten Wertes soll die Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Werte wieder aufgenommen werden.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck geboten. Außerdem soll eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks während der Behandlung erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden, eine aktive Verhütungsmethode wird empfohlen. Mütter sollten während der Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Weiterhin sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen zu beachten. Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien sollte wegen der Gefahr additiver Effekte nicht erfolgen. Vorsicht ist bei der Umstellung von lang wirksamen Substanzen, wie z. B. Natalizumab oder Mitoxantron geboten.

Die Wirkung von Impfungen kann bis zu 2 Monate nach Behandlung mit Fingolimod beeinträchtigt sein. Attenuierte Lebendimpfstoffe sollten vermieden werden.

Der Therapiebeginn bei Patienten, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können, behandelt werden, sollte aufgrund des additiven Effekts auf die Herzfrequenz mit Vorsicht und nach gewissenhafter Nutzen-Risikobewertung erfolgen.

Fingolimod sollte bei gleichzeitigem Einsatz von CYP3A4-Hemmstoffen unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer mit Fingolimod ist abgesehen von den oben aufgeführten Kriterien nicht eingeschränkt. Wenn jedoch entschieden wurde, die Behandlung mit Fingolimod zu beenden, ist, basierend auf der Halbwertszeit, ein 6-wöchiges Intervall ohne Behandlung nötig. Nach Abbruch der Behandlung kehrt die Lymphozytenzahl innerhalb von 1 bis 2 Monaten wieder in den Normbereich zurück.

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation, daher gelten die gleichen Anforderungen wie oben aufgeführt.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Annex IV des EPAR entnommen (105):

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

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod
- Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister
- Merkblatt für Patienten

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Die Notwendigkeit, die Herzfrequenz des Patienten nach der Erstgabe von Fingolimod (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt) für mindestens 6 Stunden auf Anzeichen oder Symptome einer Bradykardie zu überwachen.

- Fingolimod sollte bei Patienten, die gleichzeitig Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III einnehmen, nicht angewendet werden.
- Fingolimod sollte bei Patienten mit Herzerkrankungen oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verringern, mit Vorsicht angewendet werden.
- Fingolimod reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung ist es notwendig, die peripheren Lymphozytenzahlen mittels eines großen Blutbildes (CBC) zu überwachen.
- Fingolimod kann das Risiko für Infektionen erhöhen. Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerer Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva oder immunmodulierenden Arzneimitteln sollte vermieden werden.
- Die Notwendigkeit, Patienten anzuweisen, ihrem Arzt unverzüglich alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach Therapie mit Fingolimod zu melden.
- Spezifische Empfehlungen bezüglich der Impfung von Patienten, die mit der Behandlung mit Fingolimod beginnen oder bereits behandelt werden.
- Die Notwendigkeit einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung 3-4 Monate nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod, um frühzeitig Verschlechterungen der Sehkraft aufgrund eines arzneimittelinduzierten Makulaödems festzustellen.
- Die Notwendigkeit einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis vor und während der Behandlung mit Fingolimod.
- Das teratogene Risiko durch Fingolimod: Die Wichtigkeit, eine Schwangerschaft unter Fingolimod -Behandlung zu vermeiden und die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn.
- Die Notwendigkeit, Frauen im gebärfähigen Alter auf das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind sowie auf eine effektive Kontrazeption während und bis zu zwei Monate nach der Fingolimod-Behandlung hinzuweisen.
- Die Notwendigkeit eines Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn sowie Überprüfungen der Leberfunktion in den Monaten 1, 3 und 6 der Fingolimod-Therapie und regelmäßig danach.
- Die Notwendigkeit, den Patienten ein Merkblatt zur Verfügung zu stellen.

Das Merkblatt für Patienten soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Die Notwendigkeit, die Herzfrequenz des Patienten nach der Erstgabe von Fingolimod (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt) für mindestens 6 Stunden auf Anzeichen oder Symptome einer Bradykardie zu überwachen.

- Die Notwendigkeit, Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach der Fingolimod-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Die Notwendigkeit, eine Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu zwei Monate nach der Fingolimod-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu zwei Monate nach der Fingolimod-Behandlung eine effektive Kontrazeption sicherstellen. Jede (gewollte oder ungewollte) Schwangerschaft, die während und bis zu zwei Monate nach Therapieende mit Fingolimod auftritt, ist dem verordnenden Arzt unmittelbar mitzuteilen. Sofern verfügbar, sollten Kontaktdaten für einen Informationsservice bezüglich Teratogenität zu Verfügung gestellt werden.
- Die Notwendigkeit eines Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn sowie Überprüfungen der Leberfunktion in den Monaten 1, 3 und 6 der Fingolimod-Therapie und regelmäßig danach.

Die Informationsmaterialien sind in Modul 5 einzusehen (106). Die Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels integriert.

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation, daher gelten die gleichen Anforderungen wie oben aufgeführt.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (107)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
Wichtige indentifizierte Risiken		
Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen) nach der	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung	Risikobeschreibung siehe Fachinformation:

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
ersten Gabe	<p>im PSUR.</p> <p>4-monatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Tolerabilität und Sicherheit und gesundheitsbezogener Endpunkte von FTY720 in Patienten mit schubförmig verlaufender MS (Studie D2316)</p>	<p>Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. Deshalb sollten alle Patienten für den Zeitraum von 6 Stunden auf Zeichen und Symptomen einer Bradykardie überwacht werden. Falls nach Einnahme von Fingolimod Symptome auftreten sollten, die mit einer Bradyarrhythmie in Zusammenhang stehen, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden.</p> <p>Die Anwendung von Fingolimod bei Patienten mit einem Ruhepuls von unter 55 Schlägen pro Minute, bei Patienten unter einer gleichzeitigen Beta-Blocker-Therapie oder mit anamnestisch bekannten Synkopen wurde nicht untersucht.</p> <p>Der Therapiebeginn bei Patienten unter Beta-Blockern oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Verapamil, Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin) sollte aufgrund des additiven Effekts auf die Herzfrequenz mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Falls nach Einnahme von Fingolimod Symptome auftreten sollten, die mit einer Bradyarrhythmie in Zusammenhang stehen, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden.</p> <p>Die Fachinformation gibt weiterhin an, dass die Anwendung von Fingolimod ferner nicht bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades oder höher, Sick-Sinus-Syndrom, ischämischer Herzerkrankung oder kongestiver</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		<p>Herzinsuffizienz untersucht wurde. Bei solchen Patienten sollte die Anwendung von Fingolimod auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen; aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Rhythmusstörungen wird eine sorgfältige Überwachung während des Therapiebeginns empfohlen. Bei diesen Patienten wird vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen empfohlen.</p> <p>Fingolimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da der Therapiebeginn mit Fingolimod mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden ist, sollte Fingolimod nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.</p> <p>Wenn die Behandlung mit Fingolimod länger als 2 Wochen unterbrochen wird, können bei einer Wiederaufnahme der Behandlung erneut dieselben Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung auftreten; es sollten deshalb dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei dem initialen Therapiebeginn getroffen werden.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme: Informationsmaterial für Ärzte und Patienten. Eine Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod und eine Erinnerungskarte für die Patienten wird diese vorübergehende pharmakodynamische Wirkung beschreiben und dabei</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		hervorheben, dass während der Einleitung der Behandlung die Patienten über einen Zeitraum von 6 Stunden auf Anzeichen oder Symptome einer Bradykardie überwacht werden sollten.
Hypertonie	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf mögliche Langzeitkomplikationen.</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>Während der Behandlung mit Fingolimod sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Zulassung ausgeschlossen. Fingolimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.</p> <p>In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 2 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals ca. 2 Monate nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der zweijährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,1 % der mit Fingolimod 0,5 mg und 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.</p>
Anstieg der Lebertransaminasen	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf klinisch signifikante Leberschädigung.</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 2 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 2 % der Fingolimod- und 1 % der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache des ULN</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		<p>überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. Die Mehrzahl dieser Erhöhungen trat innerhalb von 3-4 Monaten auf. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.</p> <p>Fingolimod wurde bei Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.</p> <p>Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod ist mit dem Beginn der Behandlung bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis abzuwarten, bis diese abgeklungen ist.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3 und 6 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin- und alkalischer Phosphatase-(ALP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem 5-Fachen des ULN, sollte die Fingolimod-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden.</p> <p>Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		<p>Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte getestet werden, und Fingolimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt (z. B. Lebertransaminasen >5× ULN und/oder Serumbilirubin erhöht). Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.</p> <p>Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Fingolimod unterliegen, sollte Fingolimod bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme:</p> <p>Informationsmaterial für Ärzte und Patienten. Eine Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod und eine Erinnerungskarte für die Patienten wird über die Notwendigkeit eines Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn sowie während der Fingolimod-Therapie informieren.</p>
Makulaödem	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>4-monatige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Tolerabilität und Sicherheit und gesundheitsbezogener Endpunkte von FTY720 in Patienten mit schubförmig verlaufender MS (Studie D2316)</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>Bei 0,4 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten 3 bis 4 Behandlungsmonaten auftraten. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
	<p>5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf diese und andere mögliche Langzeitkomplikationen.</p>	<p>Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichteten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko von Makulaödem. Zur Anwendung von Fingolimod bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Es wird empfohlen, bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.</p> <p>Die Weiterbehandlung mit Fingolimod bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, dass Fingolimod bei Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme:</p> <p>Informationsmaterial für Ärzte und Patienten. Eine Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod und eine Erinnerungskarte für die Patienten wird über das Risiko ein Makulaödem zu entwickeln informieren. Durch diese Maßnahme werden Ärzte und Patienten auf die mögliche Sehkraftverschlechterung durch Fingolimod und die Notwendigkeit regelmäßiger augenärztlicher Untersuchungen aufmerksam gemacht.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
Infektionen	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf Infektionen und andere mögliche Komplikationen.</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation gibt an, dass die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem das Risiko von Infektionen erhöhen kann. Sie gibt auch an, dass es unter Gabe der höheren Dosierung (1,25 mg) zu zwei Fällen einer tödlichen Herpesinfektion kam. Wie bei jedem immunmodulatorischen Arzneimittel, sollten auch vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung beziehungsweise ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden; der Behandlungsbeginn mit Fingolimod sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.</p> <p>Die Fachinformation empfiehlt während und bis zu 2 Monate nach der Behandlung mit Fingolimod Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden.</p> <p>Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate) großes Blutbild (CBC) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des CBC regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von $<0,2 \times 10^9/l$ zu einer Unterbrechung der Fingolimod-Behandlung führte.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungs-</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		<p>maßnahme:</p> <p>Informationsmaterial für Ärzte und Patienten. Eine Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod und eine Erinnerungskarte für die Patienten wird darüber informieren, dass Fingolimod das Risiko für Infektionen erhöhen kann und über die Notwendigkeit unverzüglich alle Anzeichen und Symptome einer Infektion dem verschreibenden Arzt zu melden.</p>
Leukopenie und Lymphopenie	Routinopharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>In der Fachinformation wird angegeben, dass ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20-30 % vom Ausgangswert ist. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen</p> <p>Weitere Informationen zu diesem Risiko werden oben unter Infektionen angegeben.</p>
Reproduktionstoxizität	<p>Routinopharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>Aufbau eines Registers zur Fingolimod-Exposition während der Schwangerschaft zur prospektiven Datensammlung zu Folgen bei Babies von Frauen, die mit Fingolimod behandelt wurden, im Vergleich zu Referenzdaten von allgemeinen Datenerhebungssystemen. Mit dem Aufbau eines Registers zur Fingolimod-Exposition während der Schwangerschaft versucht Novartis umfangreiche Daten zu den Folgen jeglicher Schwangerschaften, die während der Behandlung mit Fingolimod auftreten, zu erheben.</p>	<p>Risikobeschreibung siehe Fachinformation:</p> <p>Die Fachinformation empfiehlt Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Fingolimod und 2 Monate nach Beendigung der Behandlung, um auch die Zeit der Elimination von Fingolimod aus dem Körper abzudecken, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p>Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Tritt unter der Therapie mit Fingolimod eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme:</p> <p>Informationsmaterial für Ärzte und Patienten. Eine Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		Fingolimod und eine Erinnerungskarte für die Patienten wird das bekannte teratogene Risiko mit Fingolimod darstellen sowie die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstests bei gebärfähigen Frauen vor Behandlungsbeginn und die Wichtigkeit, eine Schwangerschaft unter Fingolimod-Behandlung zu vermeiden.
Bronchokonstriktion	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV ₁) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Fingolimod auf und blieben im weiteren Verlauf stabil. Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Ärzte sind über dieses Risiko genau informiert.
Wichtige mögliche Risiken		
Hautkrebs	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf Hautkrebs und andere mögliche Langzeitkomplikationen.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Andere maligne Neoplasien	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf maligne Neoplasien und andere mögliche Langzeitkomplikationen. Langzeitbeobachtungsstudie mit Patienten, die am klinischen Entwicklungsprogramm zu Fingolimod teilgenommen haben (Studie D2399E1).	In der Fachinformation wird angegeben, dass unter Fingolimod in tierexperimentellen Studien eine erhöhte Inzidenz von malignen Lymphomen auftrat. Im klinischen Studienprogramm zur Multiplen Sklerose traten in einer Population von mehr als 4.000 Patienten (ca. 10.000 Patientenjahre), die mit Fingolimod in oder über der empfohlenen Dosis von 0,5 mg behandelt wurden, drei Fälle von Lymphomen auf, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus-positiven B-Zell-Lymphoms. Diese Inzidenz von 3 Fällen in 10.000 Patientenjahren

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		(95 %-KI: 0,6-8,8 pro 10.000 Patientenjahre) ist vergleichbar mit der Inzidenz von 1,9 in 10.000 Patientenjahren in der Normalbevölkerung. Ärzte sind über dieses Risiko genau informiert.
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) und Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM)	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Seltene Ereignisse von Erkrankungen des Nervensystems, traten bei einer Fingolimod-Behandlung mit höheren Dosen (1,25 oder 5,0 mg) auf, u.a. posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom. Atypische neurologische Erkrankungen, wie Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), wurden ebenfalls berichtet. Ärzte sind über dieses Risiko genau informiert.
Thromboembolische Ereignisse	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf diese und andere mögliche Komplikationen.	Die Fachinformation enthält Informationen über die geringe Zahl von Fällen mit möglichen thromboembolischen Ereignissen (einschließlich zerebrovaskulärer und peripherer vaskulärer Ereignisse), die im klinischen Studienprogramm zu Fingolimod beobachtet wurden.
QT-Intervall-Verlängerung	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Die Fachinformation beinhaltet Ergebnisse einer ausführlichen QT-Intervall-Studie die unter Fingolimod-Behandlung eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit einem oberen Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls $\leq 13,0$ ms zeigten.
Krämpfe	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Risiko wird in der Fachinformation (FI) nicht dargestellt.
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Reaktivierung chronischer viraler Infektionen	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Risikobeschreibung siehe Fachinformation. Siehe Abschnitt über Infektionen weiter oben.
Off-label Anwendung	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
Pulmonales Ödem	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Nierenfunktionsstörung	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Die Anwendung von Fingolimod bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde in den Zulassungsstudien zur Multiplen Sklerose nicht untersucht. Basierend auf Studien zur klinischen Pharmakologie ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.
Mögliche Wechselwirkungen		
Ketoconazol	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ketoconazol resultierte in einer 1,7-fachen Erhöhung der Exposition (AUC) von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Wirkstoffen, die CYP3A4 hemmen können (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin).
Atenolol	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Gemäß Fachinformation kommt es bei gleichzeitiger Anwendung von Fingolimod und Atenolol bei Beginn der Fingolimod-Behandlung zu einer zusätzlichen Reduktion der Herzfrequenz um 15 %. Der Therapiebeginn bei Patienten, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können, sollte aufgrund des additiven Effekts auf die Herzfrequenz mit Vorsicht erfolgen. Die potenziellen Risiken und der Nutzen eines Therapiebeginns mit Fingolimod bei Patienten, die bereits mit einem die Herzfrequenz verlangsamenden Wirkstoff behandelt werden, sind abzuwägen.
Wichtige fehlende Information		
Ältere Patienten	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Fingolimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		vorliegen.
Pädiatrische Patienten	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>[Studie D2311]: EMEA Pediatric Investigation Plan (EMA-000087-PIP01-07): Offene, randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte (IFN-β-1a), Parallelgruppenstudie mit multiplen Dosen über 2 Jahre zur Evaluierung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod unter Verwendung von verblindeten MRT-Untersuchungen bei Patienten mit MS von 10 bis unter 18 Jahren, gefolgt von einer Langzeit-Extensionsstudie.</p>	<p>Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod in Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren wurden noch nicht nachgewiesen. Aktuell vorhandene Daten sind in der Fachinformation beschrieben, jedoch kann keine Dosierempfehlung ausgesprochen werden.</p>
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.</p> <p>Aufbau eines Registers zur Fingolimod-Exposition während der Schwangerschaft zur prospektiven Datensammlung zu Folgen bei Babies von Frauen, die mit Fingolimod behandelt wurden.</p>	<p>Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert, kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.</p> <p>Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Fingolimod eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.</p> <p>Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
		Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.
Patienten mit Diabetes Mellitus	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR.	Es wird empfohlen, bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen. Gemäß Fachinformation liegen keine Untersuchungen zur Anwendung von Fingolimod bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus vor. Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemem ist Fingolimod bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.
Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung, die Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden einschließt.	Empfehlung im Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades oder höher, Sick-Sinus-Syndrom, ischämischer Herzerkrankung oder kongestiver Herzinsuffizienz sollte die Anwendung von Fingolimod auf Basis einer Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen; aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Rhythmusstörungen wird eine sorgfältige Überwachung während des Therapiebeginns empfohlen. Bei diesen Patienten wird vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen empfohlen.
Langzeitrisiko kardiovaskulärer Morbidität / Mortalität	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf kardiovaskuläre Morbidität / Mortalität.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Langzeitrisiko maligner Neoplasien	Routinepharmakovigilanz, einschließlich kumulativer Bewertung im PSUR. 5-Jahres-Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Überwachung auf maligne Neoplasien. Langzeitbeobachtungsstudie mit Patienten, die am klinischen Entwicklungsprogramm zu Fingoli-	Gemäß Fachinformation wurden Fälle von Lymphomen (kutane T-Zell lymphoproliferative Erkrankungen und diffuse B-Zell-Lymphome) bei MS-Patienten, die mit Fingolimod in oder über der empfohlenen Dosis von 0,5 mg behandelt wurden, berichtet. Aufgrund der geringen Zahl und

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Risikominimierungsmaßnahmen (Routine- und zusätzliche Maßnahmen)
	mod teilgenommen haben (Studie D2399E1).	kurzen Expositionsdauser bleibt ein Zusammenhang mit Fingolimod ungewiss.
Definition der Sicherheitsbedenken siehe EMA-Guideline zu Risk-Management-Systemen (EMA/CHMP/96268/2005) (108)		

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

Zur Risikominimierung wird der behandelnde Arzt durch die Fachinformation sowie zusätzliches Informationsmaterial über die Risiken und erforderlichen Maßnahmen in Kenntnis gesetzt. Eine Verschreibungsscheckliste soll den Arzt bei der Umsetzung unterstützen. Für Patienten steht über die Gebrauchsinformation hinaus ebenfalls Informationsmaterial zu Risiken zur Verfügung. Allen Ärzten, die planen Fingolimod zu verordnen, wird demnach ein Informationspaket mit den folgenden Komponenten zur Verfügung gestellt (siehe Modul 5):

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod
- Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister (integriert in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Merkblatt für Patienten

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation, daher gelten die gleichen Anforderungen wie oben aufgeführt.

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.

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

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

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

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

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fingolimod bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Fingolimod darf außerdem nicht angewendet werden bei:

- bestehendem Immundefizienzsyndrom.
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).
- schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- bestehenden aktiven malignen Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation, daher gelten die gleichen Anforderungen wie oben aufgeführt.

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.

Für den Abschnitt 3.4 wurden neben der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels die entsprechenden regulatorisch erforderlichen Dokumente zur qualitätsgesicherten Anwendung herangezogen.

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).

Die Nummerierung ergibt sich fortlaufend aus Abschnitt 3.3, beginnend mit der Nummer 105. Eine Quelle wird aus Abschnitt 3.3 zitiert (Zitat Nummer 96).

- (96) Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya®. Novartis Pharma 2011 March
- (105) Novartis Pharma GmbH. European Public Assessment Report Gilenya® Annex. 2011 Mar 30.
- (106) Novartis Pharma. Informationsmaterialien gemäß EPAR Annex. 2011 Mar.
- (107) Novartis Pharma GmbH. Risk Management Plan Gilenya®. 2011.
- (108) EMEA-Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use. 2005 [cited: 2011 Sept 15]; Available from: URL: www.pharmacoepi.org/riskmgmt/emea100505.pdf

Gesamtreferenzliste Modul 3

- (1) Biogen Idec Limited. Fachinformation Avonex® 30 Mikrogramm/0,5ml. www.fachinfo.de 2010 March [cited 2011 Mar 11]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (2) Teva, Sanofi Aventis. Fachinformation Copaxone® 20mg/ml. www.fachinfo.de 2009 March [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de

- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-04-15-D-004. Datum des Gesprächs 01.07.2011. Erhalt der Niederschrift 13.07.2011.
- (4) Novartis Pharma. Fachinformation Extavia®. www.fachinfo.de 2009 November [cited 2011 Mar 23];
- (5) Bayer Schering Pharma. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. www.fachinfo.de 2011 January [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (6) Merck. Fachinformation Rebif® 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. www.fachinfo.de 2010 August [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: www.fachinfo.de
- (7) Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2010. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- (8) Rote Liste Online. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Gruppe 51.1.B.1.1.1.2 Interferon beta. 2011.
- (9) DGN. Leitlinien der DGN 2008, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008 [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_034.pdf
- (10) Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
- (11) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14(9):1157-74.
- (12) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
- (13) Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285-302.
- (14) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359(9313):1221-31.
- (15) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):938-52.
- (16) Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Hernan MA. Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom: findings from a population-based cohort. *J Neurol* 2007;254(12):1736-41.
- (17) Duquette P, Pleines J, Girard M, et al. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992;19:466-71.

- (18) Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-55.
- (19) Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, Bilbe G, Hoyer D, et al. Brain sphingosine 1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008;117(1):77-93.
- (20) Odoardi F, Kawakami N, Klinkert WE. Blood-borne soluble protein antigen intensifies T cell activation in autoimmune CNS lesions and exacerbates clinical disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18625-30.
- (21) Kleinschnitz C, Meuth SG, Kieseier BC, Wiendl H. Immunotherapeutic approaches in MS: Update on Pathophysiology and Emerging Agents or Strategies. *EMID-DT* 2007;7 (1):35-63.
- (22) Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002;6(10):1-73.
- (23) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655-61.
- (24) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996 Mar;39(3):285-94.
- (25) The PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
- (26) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995 Jul;45(7):1268-76.
- (27) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45(7):1277-85.
- (28) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244(3):153-9.
- (29) Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease

- [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):903-14.
- (30) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- (31) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Feb 4;362(5):402-15.
- (32) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
- (33) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
- (34) Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(3):327-32.
- (35) White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *J Neurosci Nurs* 2008;40(2):85-95.
- (36) Wiendl H, Kieseier BC. Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer; 2010.
- (37) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
- (38) Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2002;8(5):359-65.
- (39) Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999 May;122(Pt 5):871-82.
- (40) Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002 Mar;105(3):164-8.
- (41) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502-17.

- (42) Kerschensteiner M, Bareyre FM, Buddeberg BS, Merkler D, Stadelmann C, Bruck W, et al. Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;200(8):1027-38.
- (43) Sailer M, Losseff NA, Wang L, Gawne-Cain ML, Thompson AJ, Miller DH. T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol* 2001 Jan;8(1):37-42.
- (44) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002 Jan 17;346(3):158-64.
- (45) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006 Sep 26;67(6):968-72.
- (46) Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253(3):287-93.
- (47) Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkief KA, Crum WR, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(2):141-7.
- (48) CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002;59(7):998-1005.
- (49) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- (50) Brex PA, O'Riordan JI, Miszkief KA, Moseley IF, Thompson AJ, Plant GT, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999;53(6):1184-90.
- (51) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(2):217-21.
- (52) Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49(5):1404-13.
- (53) Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995 Feb;45(2):255-60.
- (54) Miller DH, Albert PS, Barkhof F, Francis G, Frank JA, Hodgkinson S, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment

- of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. *Ann Neurol* 1996 Jan;39(1):6-16.
- (55) Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002 Nov 12;59(9):1412-20.
- (56) Benedict RH, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006 Jun 15;245(1-2):67-72.
- (57) Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 Sep;63(9):1301-6.
- (58) Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2006 Mar;6(3):323-31.
- (59) Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004 Jul;14(3 Suppl):36S-45S.
- (60) Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006 Feb;5(2):158-70.
- (61) Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004 Jul;14(3 Suppl):27S-35S.
- (62) Bermel RA, Innus MD, Tjoa CW, Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport* 2003 Mar 3;14(3):335-9.
- (63) Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006 Apr 15;30(3):891-8.
- (64) Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler* 2006 Dec;12(6):760-8.
- (65) Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005 Apr;2(2):277-303.
- (66) Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, Francis GS, Collins DL, Wolfson C, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994 Jul;36(1):76-82.
- (67) Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003 Feb;126(Pt 2):433-7.

- (68) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60(1):27-30.
- (69) Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand* 2004;109(6):385-9.
- (70) Dalton CM, Brex PA, Miszkial KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52(1):47-53.
- (71) De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58(1):65-70.
- (72) De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol* 2002;59(10):1565-71.
- (73) Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004 Apr;127(Pt 4):844-50.
- (74) Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev SE, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Oct;76(10):1457-9.
- (75) Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Feb;105(7):113-9.
- (76) Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Sailer M, et al. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(4):460-6.
- (77) Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009 Jun;16(6):713-20.
- (78) Datamonitor. Stakeholder Insight: Multiple Sclerosis. Disease-modifying efficacy and side effects guide treatment choice. 2006 [cited 2008 Nov 10];2008 Available from: URL:
[http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/index.asp?R=DMHC2256&ref=findInfo/index.asp?search=multiple+sclerosis+AND+treatment+guidelines\\$;26;\\$x=5\\$;26;\\$y=7\\$;26;\\$N=%2D112131+337&Npreserve=337&defaultSearch=multiple%20sclerosis%20AND%20treatment%20guidelines](http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/index.asp?R=DMHC2256&ref=findInfo/index.asp?search=multiple+sclerosis+AND+treatment+guidelines$;26;$x=5$;26;$y=7$;26;$N=%2D112131+337&Npreserve=337&defaultSearch=multiple%20sclerosis%20AND%20treatment%20guidelines)
- (79) Datamonitor. Pipeline Insight: Multiple Sclerosis. The oral revolution. 2007 [cited 2008 Nov 10];2008 Available from: URL:
<http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/?R=DMHC2273&ref=findInfo/index.asp?N=337+%2D287723&Npreserve=337>

- (80) Plosker GL. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011 Jan 1;25(1):67-88.
- (81) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999 Nov 10;53(8):1622-7.
- (82) Kern S, Reichmann H, Ziemssen T. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2008 Aug;79(8):877-2, 884.
- (83) Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 2010 Dec 29;10-1331.
- (84) Forbes A, While A, Taylor M. What people with multiple sclerosis perceive to be important to meeting their needs. *J Adv Nurs* 2007;58(1):11-22.
- (85) Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997;120 (Pt 5):865-916.
- (86) DMSG. Was ist Multiple Sklerose. DMSG 2010 May 25 [cited 2011 Mar 23]; Available from: URL: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms>
- (87) Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13(7):700-22.
- (88) Pohl D, Hennemuth I, von KR, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007 May;166(5):405-12.
- (89) Stark W, Huppke P, Gartner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 2008 Dec;255 Suppl 6:119-22.:119-22.
- (90) Hein T, Hopfenmuller W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 2000 Apr;71(4):288-94.
- (91) Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011 Jan;28(1):51-61.
- (92) Wiethölter H. Multiple Sklerose. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 1105-37.
- (93) Datamonitor. Epidemiology: Multiple Sclerosis. 2011. [cited 2011 Sep 15]; Available from: URL: <http://www.datamonitor.com/kc/pharma/iProduct/toc/?R=HC00109-001&ref=findInfo/index.asp?N=66+%2D287723+%2D1281938>

- (94) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. <http://www.bmg.bund.de> 2010 August 2 [cited 2011 Feb 23]; Available from: URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Kennzahlen-und-Faustformeln.pdf
- (95) Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerungsstand. <http://www.destatis.de> 2009 December 31 [cited 2011 Feb 23]; Available from: URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml>
- (96) Novartis Pharma. Fachinformation Gilenya®. Novartis Pharma 2011 March
- (97) GKV-Arzneimittelindex im wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2011.
- (98) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, (2011).
- (99) Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose). http://www.rki.de/cln_117/nn_504678/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Varizellen.html#doc200744bodyText2 2011 [cited 2011 Aug 30]; Available from: URL: http://www.rki.de/cln_117/nn_504678/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Varizellen.html#doc200744bodyText2
- (100) Winkelmann, A, Löbermann, M, Reisinger, EC, Zettl UK. Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod. *Nervenarzt* 2011 Aug;17:1-5.
- (101) Lauer. Lauertaxe, 15-08-2011 [cited 2011 Sept 18].
- (102) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm> 2011 January 24 [cited 2011 Mar 11]; Available from: URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>
- (103) Novartis. Zusatzauswertungen TRANSFORMS und FREEDOMS. 2011 Sep 16.
- (104) Wong J, Gomes T, Mamdani M, Manno M, O'Connor PW. Adherence to Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies in Ontario is Low. *Can J Neurol Sci.* 2011 May;38(3):429-33.
- (105) Novartis Pharma GmbH. European Public Assessment Report Gilenya® Annex. 2011 Mar 30.

- (106) Novartis Pharma. Informationsmaterialien gemäß EPAR Annex. 2011 Mar.
- (107) Novartis Pharma GmbH. Risk Management Plan Gilenya®. 2011.
- (108) EMEA-Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use. 2005 [cited: 2011 Sept 15]; Available from: URL: www.pharmacoepi.org/riskmgmt/emea100505.pdf