

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

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Biogen Idec GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
schubförmig remittierender Multipler Sklerose*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-9: 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).....	68
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 3-A: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS	18
Tabelle 3-B: Faktoren, die den Krankheitsverlauf der MS beeinflussen können	22
Tabelle 3-C: Häufigkeit neurologischer Symptome bei Erstmanifestation und im Gesamtverlauf der MS	23
Tabelle 3-D: Vergleich der Lebensqualität von MS-Patienten mit Patienten ohne MS	24
Tabelle 3-E: Prävalenz der Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems berechnet aus den veröffentlichten Daten für den morbiditätsorientierten RSA-Jahresausgleich des Bundesversicherungsamtes (2012).....	39
Tabelle 3-F: Um sonstige Erkrankungen in HMG072 und HMG234 korrigierte MS- Prävalenz (2012)	40
Tabelle 3-G: Angaben zur Prävalenz der MS in Deutschland	40
Tabelle 3-H: Angaben zur Inzidenz der MS in Deutschland	42
Tabelle 3-I: Entwicklung der Anzahl Patienten mit MS in Deutschland in den nächsten 5 Jahren	44
Tabelle 3-J: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-K: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Fachinformationen	60
Tabelle 3-L: Berechnung der Laborkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
Tabelle 3-M: Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr	70
Tabelle 3-N: Berechnung der GKV-relevanten Jahrestherapiekosten	71
Tabelle 3-O: Anzahl der RRMS-Patienten (Jahr 1)	73
Tabelle 3-P: Anzahl neudiagnostizierter RRMS-Patienten (Jahr 1)	73
Tabelle 3-Q: Anzahl RRMS-Patienten, die ihre Firstlinetherapie unter IFN β oder GA abbrechen oder wechseln	74
Tabelle 3-R: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF erhalten (Jahr 1)	74
Tabelle 3-S: Anzahl RRMS-Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben (Jahr 1)	75
Tabelle 3-T: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF nicht erhalten (Jahr 1)	75
Tabelle 3-U: Anzahl der Patienten (Folgejahre)	75
Tabelle 3-V: Anzahl der neudiagnostizierten Patienten (Folgejahre)	76
Tabelle 3-W: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF erhalten (Folgejahre).....	76
Tabelle 3-X: Anzahl Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben	77
Tabelle 3-Y: Therapieabbruchraten in den Zulassungsstudien für DMF, 240 mg, 2 mal täglich	79
Tabelle 3-Z: Jahrestherapiekosten von DMF unter zu erwarteten Versorgungsanteilen im Jahr 2014	80

Tabelle 3-AA: Zusammenfassung des EU-Risikomanagement-Plans..... 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stufentherapieschema der Multiplen Sklerose.....	27
Abbildung 2: Altersspezifische Unterschiede bei der Diagnose der Multiplen Sklerose	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
AAP	Apothekenabgabepreis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AV	atrioventrikulär
CONFIRM	COmparator and aN Oral Fumarate In RRMS
CYP	Cytochrom-P450
DDD	Defined Daily Dose
DEFINE	Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN rElapsing-remitting MS
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSS	Disability Status Scale
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMF	Dimethylfumarat
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FSQ	Functional Status Questionnaire
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HR	Hazard Ratio
IFN β	Interferon beta

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KEAP1	Kelch-like ECH associating protein 1
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
mg	Milligramm
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSTCG	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
p.o.	per os
PKV	Private Krankenversicherung
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Reactive oxygen species
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis)
RSaV	Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
TH	T-Helferzellen
VEP	Visuell evozierte Potenziale
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abkürzung	Bedeutung
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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis)“ lautet:

- Interferon beta (IFN β)-1a, 44 μ g (Mikrogramm), subkutan (s.c.) (Rebif®)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 8. November 2012 stattgefunden (Vorgangsnummer 2012-B-052). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 28. November 2012 festgehalten [1].

Im Beratungsgespräch legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Wirkstoffklassen IFN β (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für DMF fest. Auf Rückfrage teilt der G-BA mit, dass „unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei zu wählen“ sei [2]. Für DMF wurde daher IFN β -1a, 44 μ g, s.c. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, gültig zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs am 8. November 2012, sind bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.

Zu 1): Zulassung für das Anwendungsgebiet

Zur krankheitsmodifizierenden Firstlinetherapie der RRMS sind sowohl IFN β (1a oder 1b) als auch GA zugelassen [3-7]. Seit dem 26.08.2013 ist auch Teriflunomid als Firstlinetherapie der RRMS zugelassen [8]. Azathioprin kann als Vergleichstherapie ausgeschlossen werden, da es nur in einem begrenzten Rahmen in der RRMS verwendet werden kann. Es ist als Firstlinetherapie der RRMS nur zugelassen, wenn eine Therapie mit IFN β nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde [9].

Weitere für die Behandlung der RRMS zugelassene Wirkstoffe sind Natalizumab und Fingolimod. Diese Wirkstoffe werden für Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender MS eingesetzt. [10; 11] Daher sind sie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für DMF geeignet. Das am 12.9.2013 zugelassene Alemtuzumab ist für RRMS – Patienten mit aktiver Erkrankung indiziert, daher kann es ebenfalls nicht als Vergleichstherapie für DMF betrachtet werden. [12]

Mitoxantronhydrochlorid hat keine Zulassung für die Firstlinetherapie der Multiplen Sklerose (MS). Dieser Wirkstoff ist zugelassen bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien bei der sekundär-progredienten (SPMS) oder progressiv schubförmigen MS mit oder ohne überlagernde Schübe [13].

Zu 2): Erbringbarkeit der Leistung im Rahmen der GKV bei nicht-medikamentösen Therapien

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Zu 3): Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Zu den folgenden unter 1) aufgeführten Wirkstoffen liegen aktuell gültige Bewertungen des G-BA vor:

- Azathioprin [14]
- Natalizumab [14]
- Fingolimod [1]

Diese sind bereits aufgrund ihrer eingeschränkten Zulassungen wie unter Punkt 1) aufgeführt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für DMF anzusehen.

Zu 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Teriflunomid kann aufgrund der jungen Zulassung nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gezählt werden – die Bewertung des G-BA steht noch aus, derzeit ist das Produkt auch noch nicht in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aufgenommen. Daher kommt es als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Die evidenzbasierte Leitlinie der DGN gibt den aktuellen Kenntnisstand zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose wider. Dort sind sowohl IFN als auch GA als Therapieoptionen in der RRMS erwähnt. [15]

Das gute Nutzen-Risiko-Profil ist durch die langjährige Erfahrung mit IFN β und GA belegt.

Im Beratungsgespräch legte der G-BA die Wirkstoffklassen IFN β (1a oder 1b) oder GA als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für DMF fest und überließ es dem pharmazeutischen Unternehmer, „unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei zu wählen“. Für DMF wurde daher IFN β -1a, 44 μg , s.c. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Die Zulassungsstudien zu DMF sind nicht konzipiert worden für einen direkten Head-to-Head Vergleich. In der DEFINE-Studie wurde DMF versus Placebo untersucht. In der CONFIRM-Studie gab es zusätzlich zu DMF und Placebo einen weiteren Studienarm, GA. Dieser wurde als Referenzarm mitgeführt und war nicht verblindet. Die Studie war nicht darauf ausgelegt und konzipiert, Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von DMF vs. GA zu prüfen und ermöglicht dadurch keinen direkten und präspezifizierten Vergleich.

Der Zusatznutzen von DMF wird in diesem Dossier anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Dazu wurde eine Netzwerk-Analyse durchgeführt.

In der neueren Literatur gibt es Hinweise, dass IFN β -1a, 44 μ g, s.c. eine starke Wirksamkeit innerhalb der Firstlinetherapien aufweist. Eine 2013 publizierte Meta-Analyse der Cochrane Gruppe [16] kommt sogar zu dem Ergebnis, dass IFN β -1a, 44 μ g, s.c. den anderen Therapieoptionen in der Firstlinetherapie überlegen ist. Insbesondere in Bezug auf die Verhinderung von Schüben konnte eine hohe Evidenzqualität für die IFN β -1a, 44 μ g, s.c. - Studien, gemessen an den GRADE Kriterien, festgestellt werden. [16]

Eine Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt die gesamte verfügbare Evidenz aus den Studien in der Indikation, aus der ein robuster Hinweis auf einen Zusatznutzen ermittelt werden kann.. Der G-BA hat kein konkretes Präparat als ZVT bestimmt und die Wahl des konkreten Arzneimittels dem pU überlassen. Aufgrund der guten und breiten Evidenzlage wird IFN β -1a, 44 μ g, s.c. als ZVT gewählt.

Zu 5) Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Im Beratungsgesprächsprotokoll schreibt der G-BA dass beide Arzneimitteltherapien IFN β und GA weder der Festbetragsregelung noch einem generischen Wettbewerb unterliegen [1]. Somit kann man feststellen, dass das Wirtschaftlichkeitskriterium hier entfällt.

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zu diesem Abschnitt entstammen dem Protokoll des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für DMF.

Zur weiteren Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden ausschließlich öffentlich zugängliche Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-052 Tecfidera®.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. *RE: Mail vom 18.12.2012: Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2012-B-052, Dimethylfumarat*. Type to Biogen Idec.
3. Biogen Idec Limited. 2012. Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm (Stand Juli 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 20.11.2013].
4. TEVA Pharma GmbH. 2013. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml (Stand: April 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.05.2013].
5. Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation Extavia® (Stand: Mai 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.01.2013].
6. Bayer Pharma AG. 2012. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml (Stand: Mai 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.01.2013].
7. Merck Serono Europe Limited. 2013. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm (Stand Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
8. sanofi-aventis groupe. 2013. Fachinformation Aubagio® 14 mg Filmtabletten (Stand: November 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 19.11.2013].
9. Aspen Pharma Trading Ltd. 2011. Fachinformation IMUREK® (Stand: November 2011). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
10. Biogen Idec Limited. 2013. Fachinformation TYSABRI® 300 mg (Stand: Oktober 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 11.12.2013].
11. Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation GILENYA® (Stand: Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 28.05.2013].
12. Genzyme Therapeutics Ltd. 2013. Fachinformation Lemtrada® 12 mg (Stand: September 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 20.11.2013].
13. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 2008. Fachinfomation Ralenova® 2 mg/ml (Stand: Januar 2008). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 05.06.2012].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln. [Accessed 13.07.2012].
15. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. *In: Diener, H. C. (ed.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.
16. Filippini, G., Del Giovane, C., Vacchi, L., D'Amico, R., Di Pietrantonj, C., Beecher, D. & Salanti, G. 2013. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD008933.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Multiplen Sklerose

MS ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die im Verlauf zu bleibenden Behinderungen führen kann [1; 2].

Die genaue Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist bislang ungeklärt und wird in einem Zusammenspiel aus genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren vermutet. In der folgenden Tabelle 3-A sind wichtige Risikofaktoren genannt, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer MS assoziiert sind.

Tabelle 3-A: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS

Weibliches Geschlecht	Die MS-Prävalenz (nur bei schubförmiger MS) ist bei Frauen um das 2- bis 3-fache höher als bei Männern.
Alter 20-40 Jahre	MS manifestiert sich überwiegend im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Diagnose beträgt 35 Jahre.
Region	Mit zunehmendem Abstand vom Äquator nimmt die Prävalenz zu.
Vitamin D-Mangel	Vitamin D kann möglicherweise protektiv wirken. Bei der Diagnose einer MS sind häufig Vitamin D-Spiegel erniedrigt.
Virusinfektionen	Mehrere Viren, insbesondere das Epstein-Barr-Virus, stehen im Verdacht, an der Entstehung der MS beteiligt zu sein.
Genetische Disposition	Das Risiko an MS zu erkranken ist für Angehörige 1. Grades von MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 10- bis 20-fache erhöht.
Rauchen	Regelmäßiges Rauchen steigert das Erkrankungsrisiko um das 1,5-fache

Quelle: [3-11]

Pathogenese der MS

In den letzten Jahrzehnten konnte die Forschung wesentliche, bei der Entstehung der MS relevante Faktoren identifizieren, wenngleich die vollständige Pathogenese der Erkrankung bislang unklar ist. Bei der MS sind verschiedene Regionen des ZNS von einem Verlust der isolierenden Myelinschicht der Nervenzellen (Demyelinisierung), die durch Oligodendrozyten gebildet wird, betroffen. Typische Prädilektionsstellen im ZNS sind der Sehnerv, die periventriculären Regionen, der Hirnstamm und das Rückenmark [12; 13]. Neben der Demyelinisierung sind zudem andere pathologische Faktoren maßgeblich, wie die Störung der Blut-Hirn-Schranke mit gesteigerter Durchlässigkeit, multifokale Entzündungsreaktionen, eine Gliosebildung durch eine Vermehrung von Astrogliazellen und die progressive Degeneration der Axone [14-16]. Der Axonverlust ist hierbei ein maßgeblicher Faktor für irreversible neurologische Schädigungen bei Patienten mit MS [15].

Entzündungen, die insbesondere die weiße Substanz des ZNS betreffen, sind in den MS-Läsionen nachweisbar und als Hauptursache für die Erkrankung anzusehen [17]. Im Rahmen einer autoimmunen Entzündungsreaktion richten sich körpereigene Abwehrzellen, die T-Zellen, gegen die Myelinscheiden der Nerven und führen zu deren Abbau. Beteiligt sind die T-Helferzellen 1 (TH1) sowie die als TH17 bezeichneten Zellen. Sie gehen aus naiven T-Zellen hervor und werden durch periphere, antigenpräsentierende Zellen (z. B. dendritische Zellen, B-Zellen, Makrophagen) und deren proinflammatorische Zytokine geprägt. Die Aktivierung von TH1- und TH17-Zellen geht mit einer gesteigerten Expression von

Adhäsionsmolekülen einher, die dazu führen, dass die gegen Myelin aktivierten T-Zellen mit Zellen der Blut-Hirn-Schranke interagieren können und eine erhöhte Durchlässigkeit bedingen. Die Myelin-spezifischen TH1- und TH17-Zellen dringen in das ZNS ein, erkennen die körpereigenen Myelinantigene als "fremd" und leiten eine Entzündungsreaktion ein, die letztlich zum Abbau der Nervenscheiden führt [18-20]. Die T-Zellen produzieren hierbei inflammatorische Zytokine und Chemokine, die dazu führen, dass weitere Zellen des peripheren Immunsystems, die im Rahmen der Entzündungskaskade aktiviert werden, ebenfalls das betroffene Areal infiltrieren. Anders als bei gesunden Personen stellt die Blut-Hirn-Schranke dabei kein Hindernis mehr dar.

Die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) durch die infiltrierenden Entzündungszellen (Makrophagen) und aktivierten Mikrogliazellen des ZNS begleitet die Entzündungsreaktionen in den betroffenen Regionen [21]. ROS werden oftmals auch als Sauerstoffradikale bezeichnet und greifen - sofern sie in moderater Quantität freigesetzt werden - als regulierende Mediatoren in die verschiedensten biologischen Prozesse ein [22]. Allerdings können ROS bei Entzündungsreaktionen in hohen Konzentrationen gebildet werden, die dann für den Organismus bzw. die betroffenen Gewebe schädliche Formen des Sauerstoffs darstellen und zu oxidativem Stress führen. Bei der MS ist eine gesteigerte Produktion von ROS ursächlich für Zell- und Gewebeschäden im ZNS; antioxidative Mechanismen sind hier nicht ausreichend wirksam. Die vermehrte Bildung von ROS ist bei der Pathogenese der MS bedeutsam:

- 1) ROS führen durch Veränderungen in den endothelialen Zellen zu einer zusätzlichen Störung der Blut-Hirn-Schranke und erleichtern die Migration von Monozyten aus der Peripherie in das ZNS.
- 2) ROS induzieren eine verstärkte Demyelinisierung durch den Zelltod von Oligodendrozyten.
- 3) ROS führen in der inflammatorischen Phase verstärkt zur axonalen Degeneration.
- 4) ROS sind beteiligt an der mitochondrialen Schädigung in den betroffenen Axonen, die wiederum mit einer gesteigerten Produktion von ROS in den demyelinisierten Axonen einhergeht [23].

Es sind endogene antioxidative Mechanismen bekannt, die üblicherweise den oxidativen Stress in den Zellen begrenzen. Antioxidative Enzyme (Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase) sind Gegenspieler der ROS und wirken zytoprotektiv [21; 23]. Die Bildung von antioxidativen Enzymen wird über einen Regelkreislauf durch das Vorhandensein von ROS gesteuert. Eine wesentliche Rolle spielt hierbei der Transkriptionsfaktor Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) als Regulator der antioxidativen Zellantwort. Nrf2 liegt im Zytoplasma gebunden an das zytoplasmatische Protein KEAP1 (kelch-like ECH associating protein 1) vor. Unter oxidativem Stress erfährt KEAP1 eine strukturelle Modifikation, was dazu führt, dass Nrf2 in einem freien, aktiven Zustand vorliegt und als Transkriptionsfaktor in den Nukleus

transloziert. Dort steuert Nrf2 über die Kontrolle der Genexpression die Produktion der antioxidativ wirkenden Enzyme (Nrf2-Signalweg). Nachgewiesen ist, dass der Nrf2-Signalweg in aktiven MS-Läsionen der Patienten hochreguliert ist. Es wird jedoch angenommen, dass die Nrf2-getriggerte endogene Antwort auf den oxidativen Stress nicht ausreichend ist, um den ROS-induzierten Zellschäden entgegen zu wirken [24].

Formen der MS

Grundsätzlich ist der Krankheitsverlauf der MS in Hinblick auf die Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression von Patient zu Patient und auch im Verlauf eines einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Es werden die folgenden Stadien und Verlaufsformen der MS voneinander abgegrenzt, die sich hinsichtlich Häufigkeit der Schübe und Progression der Erkrankung unterscheiden [11]:

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS),
- die schubförmig remittierende MS (RRMS),
- die daraus hervorgehende sekundär progrediente (SPMS) und
- die primär progrediente (PPMS) Verlaufsform.

Das **KIS** stellt das Anfangsstadium der klinischen Erkrankung dar, bei der erste typische Symptome (siehe RRMS) auftreten, jedoch die Kriterien der sogenannten zeitlichen Dissemination (Nachweis der Krankheitszeichen zu unterschiedlichen Zeitpunkten) fehlen. Multifokale Läsionen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden, stellen ein erhöhtes Risiko für einen raschen Übergang zur MS dar [25]. Eine MS-Diagnose kann gemäß der überarbeiteten McDonald-Kriterien (2010) nunmehr bereits gestellt werden, wenn sich bei Vorliegen mehrerer typischer Läsionen im MRT eine klinisch asymptomatische Kontrastmittel-aufnehmende Läsion nachweisen lässt [26]. Dies führt zu einer früheren und spezifischeren Diagnosestellung bei der MS [27], sodass die Entität KIS zunehmend an Bedeutung verliert.

Die MS beginnt bei bis zu 90 % der Patienten mit einem **schubförmigen Verlauf**. Typische Symptome sind Sensibilitätsstörungen, Gangstörungen und -unsicherheiten sowie Entzündungen des Sehnervs [28]. Bei den meisten Patienten bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von 6–8 Wochen zurück. Haben sich die Beschwerden nach sechs Monaten noch nicht zurückgebildet, sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Rückbildung auf unter 5 % [29].

Der Übergang zur **SPMS** tritt bei mindestens 50 % der unbehandelten Patienten nach durchschnittlich 10 Jahren auf, d.h. es kommt zu einer schleichenden Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigung, anfangs ggf. mit, später meist auch ohne zusätzliche Schübe. Der chronisch progrediente Verlauf der MS ist durch eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallerscheinungen über mindestens sechs Monate hinweg gekennzeichnet. Häufige Schübe in den ersten Jahren sind oft mit einer rascheren Progredienz

verbunden [28; 30]. Ab Erkrankungsbeginn dauert es im Median ca. 15 Jahre (unbehandelt), bis eine einseitige Gehhilfe benötigt wird. Die Dauer, bis die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind, liegt im Median bei 24 Jahren [31; 32].

Ein schubfreier Verlauf der Erkrankung tritt nur bei ca. 10-15 % der Patienten auf; bei diesen Patienten nehmen die neurologischen Symptome schleichend zu. Diese sog. **PPMS** geht häufig mit einer zunehmenden spastischen Gangstörung einher. Vereinzelt tritt auch ein progredientes zerebelläres Syndrom auf [33]. Bei dieser Verlaufsform finden sich deutlich weniger entzündliche Veränderungen in der kranialen MRT-Untersuchung.

Die unbehandelte MS zeichnet sich in ihrem natürlichen Verlauf durch ca. 1,8 Schübe pro Jahr aus, wobei die Schubrate im Laufe der Jahre abnimmt [34]. Für den weiteren Verlauf von Bedeutung ist die frühe Erkrankungsphase: Studien zeigen, dass die Anzahl der Schübe sowie kürzere zeitliche Abstände zwischen den Schüben in den ersten zwei Jahren der Erkrankung mit einer beschleunigten Behinderungsprogression korrelieren [35]. Weinshenker et al. (1989) berichteten, dass 10 Jahre nach der MS-Diagnose der Anteil der Patienten mit einem Wert von 6,0 auf der EDSS¹ (Expanded Disability Status Scale) mit der Anzahl der Schübe in den ersten zwei Erkrankungsjahren zusammenhängt [32]. Auch eine deutliche Zunahme der Läsionslast im ersten Jahr der Therapie korreliert mit einer frühen Progression der Erkrankung [36]. Allerdings verläuft die Krankheitsprogression bei der schubförmigen und progredienten Verlaufsform ab einem bestimmten Grad der Behinderung (> 3 EDSS) vergleichbar rasch [37], was auf die Dominanz der neurodegenerativen Mechanismen zurückgeführt wird.

Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, sind in Tabelle 3-B dargestellt.

¹ Der EDSS ist ein Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderung. Eine detaillierte Beschreibung des EDSS findet sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.

Tabelle 3-B: Faktoren, die den Krankheitsverlauf der MS beeinflussen können

Prognostisch eher günstige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • monosymptomatischer Beginn • nur sensible Symptome • kurze Dauer der Schübe • gute Rückbildung der Schübe • erhaltene Gehfähigkeit • Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr
Prognostisch eher ungünstige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • polysymptomatischer Beginn • früh motorische und zerebelläre Symptome • lang dauernde Schübe • schlechte Rückbildung der Schübe • initial zahlreiche Läsionen in der MRT • früh pathologische SEP und MEP

Quelle: [11]; SEP=somatosensibel evozierte Potenziale; MEP=motorisch evozierte Potenziale

Krankheitslast der MS für die betroffenen Patienten und die Gesellschaft

Die Streuung der Entzündungsherde über das gesamte ZNS führt zu einer Vielfalt von möglichen Symptomen, die sich im Krankheitsverlauf verändern können. Dazu zählen Lähmungen (Paresen), Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmstörungen und Störungen der Sexualfunktion [10]. Mit der Progression der Erkrankung nehmen die physischen und sozialen Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten zu. Entsprechend dem deutschen MS-Register liegt der Schweregrad der Behinderung bei den Patienten im Median bei 3,5 EDSS-Punkten; 51 % der MS-Patienten sind uneingeschränkt gehfähig (EDSS <4), 28,5 % benötigen für eine Strecke von 100 Metern eine Gehhilfe (EDSS ≥6) und 6 % sind an den Rollstuhl gebunden (EDSS ≥6) [3; 6].

Die Häufigkeit typischer Symptome der MS ist in der folgenden Tabelle 3-C dargestellt. Bezogen auf den Gesamtverlauf der Erkrankung stehen Spastik und Paresen sowie Sensibilitätsstörungen an erste Stelle: Jeweils mindestens 85 % der Patienten sind davon betroffen.

Tabelle 3-C: Häufigkeit neurologischer Symptome bei Erstmanifestation und im Gesamtverlauf der MS

Symptom	Häufigkeit des Auftretens bei Erstmanifestation (%)	Häufigkeit des Auftretens im Gesamtverlauf (%)
Spastik oder Babinski-Zeichen	29	85
Paresen	45	85
Hirnstamm- oder zerebelläre Symptome	24	79
Sensibilitätsstörungen	42	86
Blasen- oder Darmstörungen	9	61
Optikusneuritis	33	62
Mentale oder psychische Störungen	4	39
Funktionsstörungen des N. trigeminus oder N. facialis	10	30
Störungen der Okulomotorik	14	36

Quelle: [38]

Eine Studie von Murphy et al. [39] hat mittels FSQ (Functional Status Questionnaire)² die Lebensqualität von Patienten mit MS untersucht und mit einer bezüglich des Alters und Geschlechts vergleichbaren Kontrollgruppe von Patienten ohne MS verglichen. Wie Tabelle 3-D zeigt, ist die Lebensqualität von Patienten mit MS im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen vier Dimensionen deutlich reduziert.

² Der FSQ ist ein Fragebogen, der die Behinderung und klinisch bedeutsame Veränderungen erfasst. Die FSQ-Werte reichen von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert).

Tabelle 3-D: Vergleich der Lebensqualität von MS-Patienten mit Patienten ohne MS

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

Quelle: eigene Darstellung anhand [39]; KI=Konfidenzintervall SD=Standardabweichung

MS hat eine hohe volkswirtschaftliche Bedeutung, da die Erkrankung hauptsächlich junge erwerbstätige Erwachsene betrifft und einen häufigen Grund für eine Behinderung und Arbeitsunfähigkeit darstellt.

Der Anteil erwerbsfähiger MS-Patienten sinkt stark mit zunehmender Progression der Behinderung [40]. Bei einem medianen Alter von 44 Jahren erhalten bereits 40 % der MS-Patienten Rentenleistungen aufgrund von Erwerbsminderung [3].

Eine Krankheitskostenstudie ermittelte für Deutschland 2009 durchschnittliche Gesamtkosten pro Patient von etwa 22.000-45.000 Euro (je nach MS-Typ, einschließlich indirekter Kosten). Die Gesamtkosten der Erkrankung steigen mit zunehmendem Grad der Behinderung an. Ein Großteil der Kosten entsteht durch Arbeitsausfall infolge der MS-Erkrankung und dadurch bedingte vorzeitige Berentung [41].

Diagnostik der MS

Ausgangspunkte der Diagnosestellung der MS sind die Anamnese bzw. Hinweise auf vorangegangene neurologische Ereignisse, die Schubcharakter aufweisen und zudem die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, die eine zentralnervöse Störung anzeigen sowie der klinische oder paraklinische Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination (Symptome treten zu verschiedenen Zeitpunkten auf und sind unterschiedlich lokalisiert) bei Ausschluss anderer Ursachen [11].

Darüber hinaus ist die Definition des Schubes relevant, da die Anzahl der Schübe innerhalb eines Zeitraumes mitentscheidend für eine verlaufsmodifizierende Therapie und deren Bewertung ist. Ein Schub ist definiert als:

Neue oder Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- mindestens 24 Stunden anhalten,
- mit einem Zeitintervall von ≥ 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Einzelne, wenige Sekunden oder Minuten andauernde paroxysmale Episoden (wie z. B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch Ausdruck von Entzündungsaktivität sein und als Schub angesehen werden.

Gemäß der aktuellen McDonald-Kriterien zur Diagnose der MS [26] kann eine MS diagnostiziert werden, wenn nach einem ersten Krankheitsschub klinisch nachweisbare Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem vorliegen bzw. durch Untersuchung der visuell evozierten Potenziale (VEP) nachgewiesen wurden und sich zusätzlich zwei oder mehr charakteristische Läsionen bei der initialen MRT finden. Die Lokalisation dieser Herde sollte in mindestens zwei der vier folgenden Hirnregionen liegen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark (wird nicht gewertet bei Hirnstamm- oder spinalen Symptomen).

Das darüber hinaus erforderliche Kriterium der zeitlichen Dissemination ist dann erfüllt, wenn:

- eine nicht symptomatische Kontrastmittel-aufnehmende Läsion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorliegt oder
- eine neue T2- oder (asymptomatische) Gadolinium-aufnehmende Läsion im Vergleich zu der nach Auftreten der ersten klinischen Beschwerden angefertigten Referenzbildgebung detektiert wird. Dieser (Folge-) MRT-Scan kann zu einem beliebigen Zeitpunkt durchgeführt werden,

Therapie der MS

Die MS ist nicht heilbar. Es gibt jedoch verschiedene Strategien zur Behandlung:

- a) die krankheits- oder verlaufsmodifizierende Behandlung, die Einfluss auf die Häufigkeit der Schübe sowie das Fortschreiten der Behinderung zeigt,
- b) die Akuttherapie für die Behandlung des akuten Schubs und
- c) die symptomatische Therapie, die die Sekundärsymptomatik - wie beispielsweise Spasmen, neuralgische Schmerzen, Blasenprobleme - mildert oder die Gehfähigkeit verbessert.

Auf dem Gebiet der krankheitsmodifizierenden Behandlung hat in den letzten Jahren ein Expertengremium in Deutschland Therapieziele definiert. Dazu gehören insbesondere die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, eine Kontrolle der Krankheitsaktivität und Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung. Aber auch individuelle Ziele des Patienten sollten bei der Behandlung der MS berücksichtigt werden, wie die Verbesserung der Lebensqualität, die Reduktion therapiebedingter Belastungen und Erhalt der Arbeits- und Konzentrationsfähigkeit [42].

Insbesondere im frühen Erkrankungsverlauf sind die Schubraten meist höher als in späteren Phasen [34] und haben einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Krankheitsprogression [35]. Daher spielt die Schubaktivität gerade in den früheren Phasen der Erkrankung eine wichtige Rolle in der Beurteilung der Effektivität einer MS-Therapie [42].

Die Schübe gehen bei den meisten Patienten mit einer Zunahme der Behinderung einher [43]. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mehr als 1 Punkt auf der EDSS-Skala [43].

Entsprechend der Zulassung von DMF wird im Weiteren ausschließlich auf die verlaufsmodifizierenden Therapien eingegangen.

Die von der DGN herausgegebenen, derzeit gültigen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS [11] beschreiben in einem Stufenschema u.a. die Behandlungsempfehlungen für die Schub-, Basis- und Seconlinetherapie der verschiedenen MS-Formen. Sie sind zusammengefasst dargestellt in Abbildung 1.

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹		SPMS ¹		
Eskalations- therapie			1. Wahl – Fingolimod ⁴ – Natalizumab ⁴	2. Wahl – Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Basistherapie	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c.	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. (– Azathioprin) ² (– IVIg) ³			– Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. – Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵
Schub- therapie	2. Wahl	– Plasmaseparation				
	1. Wahl	– Methylprednisolonpuls				

¹ = Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens).
² = Zugelassen, wenn IFN-β nicht möglich ist oder unter Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wird.
³ = Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.
⁴ = Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalationstherapie auch eine Zulassung zur Behandlung Therapie-naiver Patienten bei mindestens 2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogression binnen der letzten 12 Monate und mindestens einer Gd+-Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT.
⁵ = Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Abbildung 1: Stufentherapieschema der Multiplen Sklerose

Quelle: [11]; Copyright: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Firstlinetherapie

Für die in diesem Anwendungsgebiet relevante RRMS stellen üblicherweise IFN β und GA die Firstlinetherapie dar, welche aufgrund der Evidenzlage als gleichrangig hinsichtlich ihres Anwendungsgebietes betrachtet werden [11; 44]. Die rekombinanten IFN β-Präparate und GA sind für die Behandlung der schubförmigen MS sowie bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis zugelassen, wenn ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS besteht [11]. Eine Firstlinetherapie mit dem Reservemittel Azathioprin kommt - entsprechend seiner Zulassung - für Patienten mit Kontraindikationen für IFN β in Frage oder wenn unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht wurde.

Secondlinetherapie

Die Behandlung mit Natalizumab oder Fingolimod ist geeignet für Patienten, die unter einem Basistherapeutikum (IFN β-Präparat oder GA) im vorhergehenden Jahr mindestens einen Schub hatten und mindestens neun T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion im kraniellen MRT-Scan aufweisen. Des Weiteren können Natalizumab und Fingolimod ebenso bei therapienaiven Patienten mit rasch fortschreitender, hochaktiver RRMS eingesetzt werden [11].

Mitoxantron ist für die Therapie von nicht rollstuhlgebundenen (EDSS 3–6 inklusive) MS-Patienten bei Versagen oder Unverträglichkeit einer immunmodulatorischen Vortherapie zugelassen. Es kann bei Patienten mit sekundär progredienter und progressiv schubförmiger Verlaufsform mit anhaltender Krankheitsaktivität eingesetzt werden. Ein langfristiger Einsatz

von Mitoxantron ist aufgrund einer begrenzten zulässigen Gesamtdosis nicht möglich [11; 45].

Aufgrund der neuen Zulassungen im August beziehungsweise im September 2013 sind Teriflunomid und Alemtuzumab derzeit noch nicht in der Leitlinie der DGN aufgenommen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für DMF [46]:

DMF ist zugelassen „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Obwohl in absehbarer Zeit keine Therapie zur Heilung der MS zur Verfügung stehen wird, sollten die Therapieziele dennoch hohe Maßstäbe für den Behandlungserfolg in der Firstlinetherapie setzen. Als Behandlungsziel in der Firstlinetherapie sollte gesetzt werden, soweit irgend möglich, Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität zu erreichen. Zur Beurteilung der Zielerreichung dienen bekannte Parameter wie Schubaktivität und Schubfrequenz, Behinderungsprogression und MRT-Parameter. Ebenso sollen die Belastungen durch die Therapie so gering wie möglich gehalten werden. MS-Therapeutika sollten nach regelmäßiger Nutzen-Risiko-Abwägung so eingesetzt werden, dass die Krankheitsaktivität von Beginn der Behandlung an optimal kontrolliert wird [42].

Aktuelle Studien sprechen dafür, dass es ein therapeutisches Zeitfenster gibt, in dem der Krankheitsverlauf der MS am besten zu beeinflussen ist. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf und führen häufig zu einer Kumulation von Behinderungen [47].

Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung [43]. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens 1 Punkt auf der EDSS-Skala [43]. Eine hohe Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung [35]. Das Risiko nach einer Erkrankungsdauer

von 10 Jahren den EDSS-Wert von 6 zu erreichen, verdoppelt sich bei Patienten mit 2–4 Schüben in den ersten 2 Jahren, bei ≥ 5 frühen Schüben ist es etwa vervierfacht [32].

Zudem sind im frühen Erkrankungsverlauf die Schubraten generell meist höher als in späteren Phasen [34]. Je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden, desto positiver wird der Krankheitsverlauf beeinflusst. Dies zeigt auch eine Analyse der langfristigen Krankheitsverläufe von 1.600 Patienten mit initial schubförmiger MS von Leray et al. [48]: demnach ist die Dauer der Phase bis zum Erreichen des DSS-Wertes von 3 (Disability Status Scale nach Kurtzke) mit 3–15 Jahren hochvariabel. Die Behinderungsprogression nach Erreichen des DSS von 3 verläuft hingegen viel gleichförmiger. Unabhängig von der Erkrankungsdauer bis DSS 3 war eine schwere Behinderung (DSS 6) im Mittel nach weiteren 5 Jahren eingetreten.

Ein weiterer wichtiger Grund für die möglichst frühzeitige und möglichst effektive Therapie der MS ist, dass mit der Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität abnimmt. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf. Daher ist es wichtig, den Axonverlust von Anfang an so weit wie möglich zu verlangsamen, bevor es zu fortschreitenden neurologischen Defiziten kommt [49].

Aus diesem Grund empfiehlt die „Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)“ einen frühen Beginn der Behandlung mit dem Ziel, die Entzündungsprozesse zu stoppen und axonale Schädigung zu reduzieren [50].

Die nach dem aktuellen Stand der medizinischen Versorgung gut bekannten selektiv immunsuppressiv wirkenden MS-Medikamente (z. B. Natalizumab, Fingolimod) sind allerdings wegen Sicherheitsbedenken der Secondline-therapie vorbehalten. Die etablierten Firstlinetherapien (IFN β und GA) haben ein günstiges Sicherheitsprofil; erreichen allerdings mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate um 29–33 % und einer Reduktion der Behinderungsprogression um 23–37 % nicht deren Wirksamkeitsniveau (Schubratenreduktion der Secondlinetherapien 54–68 %, Reduktion der Behinderungsprogression 30–54 %).

Es besteht für die Firstlinetherapie ein dringender Bedarf an effektiven Therapieoptionen, um die Krankheitsaktivität mit Blick auf die Langzeitprognose von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren, mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil und einer einfachen Anwendung bspw. als orale Darreichung.

3.2.2.1 Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung der MS

3.2.2.1.1 Wirksamkeit und Sicherheit der etablierten Therapieoptionen

Als Firstlinetherapien der RRMS werden überwiegend IFN β sowie GA eingesetzt. Für Azathioprin liegen keine klinischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit entsprechend wissenschaftlicher Standards vor und es gilt als Reservemittel [11]. Teriflunomid und Alemtuzumab wurden erst kürzlich zugelassen.

Die Wirksamkeit von IFN β als auch von GA wurde in klinischen Studien für die patientenrelevanten Endpunkte Schubrate und Behinderungsprogression nachgewiesen. Das Fortschreiten der Erkrankung können diese Wirkstoffe jedoch nicht ausreichend aufhalten [5].

Wirksamkeit: Schubrate unter den etablierten Firstlinetherapien

- Im Vergleich zu Plazebo wird die jährliche Schubrate durch eine Therapie mit IFN β um etwa ein Drittel gesenkt (29 % bis 33 %) [51-53].
- Im Vergleich zu Plazebo wird die jährliche Schubrate durch eine Therapie mit GA um 29 % gesenkt [54].

Wirksamkeit: Behinderungsprogression unter den etablierten Firstlinetherapien

- Für IFN β -1a wurde nachgewiesen, dass die Progression der Behinderung im Vergleich zu Plazebo um etwa ein Drittel (31 % bis 37 %) reduziert wird [51-55].
- Für GA und IFN β -1b [51] konnte keine signifikante Verlangsamung der Behinderungsprogression nachgewiesen werden.

Sicherheit und Verträglichkeit der Firstlinetherapien

Derzeit etablierte Firstlinetherapien haben ein bekanntes Sicherheitsprofil:

- Eine häufige Nebenwirkung, die mit einer IFN-Therapie einhergeht, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Zu den am häufigsten berichteten grippeähnlichen Symptomen zählen Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel zu Beginn der Therapie am stärksten ausgeprägt und nehmen im Laufe der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.
- Bei IFN β - wie auch bei GA- Patienten treten häufig auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf [56-58; 55].
- Unter GA treten häufig Lokalreaktionen auf, hierzu gehören neben Blasenbildung an der Injektionsstelle auch Lipoatrophien oder sogar Nekrosen [59; 60]. Weitere Nebenwirkungen (u.a. Infektionen) gelten als sehr selten [11]. Die Basistherapeutika verfügen über bekannte, in Langzeitstudien überprüfte Sicherheitsprofile, sie sind aber nur eingeschränkt in der Lage, die Krankheits- und Behinderungsprogression zu verringern. Es ist davon auszugehen, dass etwa ein Drittel der Patienten nach wie vor nicht ausreichend therapiert ist [5]. Dieser Mangel an Wirksamkeit ist häufig auch der Grund für den Abbruch der Therapie.

Secondlinetherapien wie Natalizumab und Fingolimod erzielten in den klinischen Studien sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Krankheitsaktivität, jedoch sind sie mit bestimmten Sicherheitsrisiken verbunden [61; 62]. Diese Therapien kommen daher unter der Berücksichtigung des Zulassungsstatus sowie des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur für bestimmte Patienten (Secondlinetherapie) in Frage.

Wirksamkeit: Schubrate unter den Secondlinetherapien

- Im Vergleich zu Placebo wird die jährliche Schubrate durch eine Therapie mit Natalizumab um 68 % gesenkt [63].
- Im Vergleich zu Placebo wird die jährliche Schubrate durch eine Therapie mit Fingolimod um 54 % gesenkt [64].

Wirksamkeit: Behinderungsprogression unter den Secondlinetherapien

- Das Risiko der Behinderungsprogression kann im Vergleich zu Placebo durch Natalizumab um 42 % bis 54 % reduziert werden [63].
- Das Risiko der Behinderungsprogression kann im Vergleich zu Placebo durch Fingolimod um 30 % reduziert werden [64].

Weiterhin können Natalizumab und Fingolimod erst später im Krankheitsverlauf und nach einer vorangegangenen Firstlinetherapie eingesetzt werden. Eine Ausnahme stellt hier eine kleine Subpopulation der Patienten mit einer rasch fortschreitenden RRMS dar. Diese Patienten können ohne Vorbehandlung mit Natalizumab oder Fingolimod behandelt werden [65; 66].

Sicherheit und Verträglichkeit der Secondlinetherapien:

- Die Anwendung von Natalizumab wurde mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie, einer durch das JC-Virus hervorgerufenen opportunistischen Infektion, in Zusammenhang gebracht, die tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen kann.
- Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Natalizumab gehören Schwindel, Übelkeit, Urtikaria und Rigor im Zusammenhang mit den Infusionen. Bei bis zu 4 % der Patienten treten Überempfindlichkeitsreaktionen unter Natalizumab auf [66].
- Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären (AV) Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein.

- Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen unter Fingolimod in den klinischen Studien waren Infektionen, Makulaödeme und ein transienter atrioventrikulärer Block bei Therapiebeginn. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Influenza, Diarrhö, Rückenschmerzen, Anstieg der Leberenzyme und Husten [65].

Somit besteht ein Bedarf an höher wirksamen Therapien der RRMS, die höhere Ansprechraten als die bislang zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zeigen, gut verträglich sind und langfristig mit gutem Sicherheitsprofil eingesetzt werden können. Dies ist insbesondere für die frühe Krankheitsphase von Bedeutung, da eine Reduktion der Schübe sowie der Läsionslast in den ersten Jahren der Erkrankung die Behinderungsprogression langfristig hinauszögern kann (siehe Abschnitt 3.2.1 Krankheitsverlauf) [42].

3.2.2.1.2 Hohe Wirksamkeit sowie gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von DMF

Die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF in der Behandlung der RRMS wurde in zwei multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien überprüft (DEFINE³, CONFIRM⁴). Eine Beschreibung der betreffenden Studien findet sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1.

Ergebnisse der klinischen Studien mit DMF

DMF zeigte in den beiden Zulassungsstudien eine ausgeprägte krankheitsmodifizierende Wirkung bei gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und wird oral eingenommen. In dieser Hinsicht kann DMF den therapeutischen Bedarf decken.

Wirksamkeit von DMF

DMF zeigt eine erhebliche Verbesserung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit RRMS.

Nachfolgend werden die Studienergebnisse bezüglich der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte für die Dosierung 2 mal täglich 240 mg (entsprechend der europäischen Zulassung), dargestellt. Diese und weitere Ergebnisse sind den entsprechenden Publikationen und ihren Appendizes zu entnehmen [67-69] und werden detailliert in Modul 4 dieses Dossiers dargestellt:

Beeinflussung der Schubrate

- In der DEFINE-Studie betrug die relative Risikoreduktion der jährlichen Schubrate unter DMF vs. Plazebo 53 % ($p < 0,001$).

³ DEFINE: **D**etermination of the **e**fficacy and safety of oral **f**umarate **i**n relapsing-remitting multiple sclerosis

⁴ CONFIRM: **C**omparator and **a**n Oral **F**umarate **i**n **R**RMS

- Die relative Risikoreduktion der jährlichen Schubrate für DMF vs. Plazebo lag in der CONFIRM-Studie bei 44 % ($p < 0,001$).

Beeinflussung der Behinderungsprogression

- Die relative Risikoreduktion einer nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression betrug in der DEFINE-Studie unter DMF vs. Plazebo 38 % (Hazard Ratio (HR) 0,62; 95 %-KI 0,44-0,87; $p = 0,005$).
- Die relative Risikoreduktion einer nach 12 Wochen bestätigten Behinderungsprogression betrug in der CONFIRM-Studie unter DMF vs. Plazebo 21 % (HR 0,79; 95 %-KI 0,52–1,19).

Sicherheit und Verträglichkeit von DMF

DMF weist generell eine gute Verträglichkeit auf und hat ein günstiges Sicherheitsprofil:

- Die Therapieabbruchraten wegen unerwünschten Ereignissen waren unter DMF gering (DEFINE 16 %; CONFIRM 12 %) und mit Plazebo vergleichbar (DEFINE 13 %; CONFIRM 10 %).
- Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 10 %) bei mit DMF behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war am höchsten während des ersten Behandlungsmonats und nahm während der weiteren Monate bei fortgesetzter Behandlung deutlich ab.
- Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30% des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen $< 0,5 \times 10^9/l$ wurden bei $< 1\%$ der mit Plazebo behandelten Patienten und 6% der Patienten unter Tecfidera beobachtet.[46]. Das Auftreten von Infektionen bei einer Behandlung mit DMF war in der DEFINE- (DMF: 64 %, Plazebo: 65 %) und CONFIRM-Studie (DMF: 56 %, Plazebo: 50 %) mit Plazebo vergleichbar. Schwere Infektionen traten unter DMF selten (DEFINE: 2 %, CONFIRM: 2 %) und vs. Plazebo (DEFINE: 2 %, CONFIRM: 1 %) vergleichbar häufig auf.
Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht bis mäßiggradig ausgeprägt und gut behandelbar.

Bei der Behandlung der MS wird immer noch beobachtet, dass viele Patienten trotz Firstlinetherapie weiterhin Krankheitsaktivität aufzeigen [5]. Somit besteht weiterhin ein Bedarf an sehr wirksamen Therapiemöglichkeiten in der Firstlinetherapie. DMF kann also durch hohe Wirksamkeit gepaart mit einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil diesen Bedarf decken.

Detaillierte Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von DMF können den Ergebnisabschnitten von Modul 4 entnommen werden.

3.2.2.2 Wirkmechanismus von DMF

Der Krankheitsverlauf bei der RRMS ist in seiner Ausprägung unter anderem hinsichtlich der Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression nach einem Schub stark inter- und intraindividuell geprägt. Dies kann mit den heterogenen und noch nicht endgültig geklärten pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung zusammenhängen. Die Verfügbarkeit von Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kann die Erfolgchancen der Behandlung erhöhen, da verschiedene pathogenetische Mechanismen der Erkrankung durch unterschiedliche Therapien positiv beeinflusst werden könnten. Viele Patienten zeigen unter Firstlinetherapie noch Krankheitsaktivität, daher besteht ein Bedarf an neuartigen Therapieansätzen [5].

Die MS geht mit entzündlichen und neurodegenerativen Prozessen im ZNS einher. Demzufolge werden Therapien benötigt, die die Nervenzellen schützen, Reparaturmechanismen anregen sowie die Entzündungsreaktionen hemmen [70; 71]. Die zurzeit verfügbaren Basistherapeutika sind im Wesentlichen gegen die entzündlichen Komponenten der Erkrankung gerichtet. Es besteht daher ein Bedarf an neuen Behandlungsansätzen.

In präklinischen und klinischen Studien zeigte DMF entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften. DMF und Monomethylfumarat, der Primärmetabolit von DMF, reduzierten in präklinischen Modellen signifikant die Immunzellaktivierung und die nachfolgende Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen als Reaktion auf Entzündungsstimuli. In klinischen Studien mit Psoriasis-Patienten beeinflusste DMF die Lymphozytenphänotypen, indem die Profile der entzündungsfördernden Zytokine (T_H1 , T_H17) runterreguliert wurden und eine entzündungshemmende Produktion (T_H2) begünstigten. DMF zeigte eine therapeutische Wirkung auf mehrere Modelle entzündlicher und neuroentzündlicher Schädigungen [46].

Derzeit ist DMF der einzige Wirkstoff, der scheinbar einen direkten Effekt auf den Transkriptionsfaktor Nrf2 hat und diesen aktiviert. Die Aktivierung von Nrf2 geschieht durch die Sulfonierung und Abspaltung von KEAP1 vom KEAP1-Nrf2-Komplex [72]. Dadurch verlagert sich Nrf2 in den Zellkern, wo es die Produktion von antioxidativen Phase-2-Enzymen aktiviert. Nrf2 und KEAP1 sind relevant für die Aktivierung der Transkription von Phase-2-Enzymen. KEAP1 dient dabei als Sensor, über den die Induktion von Phase-2-Enzymen reguliert wird. Die Induktion von Phase-2-Enzymen ist ein sehr effektiver Mechanismus zum Schutz der Zelle vor Karzinogenese und anderen Formen elektrophiler und oxidativer Toxizität [72].

Anzumerken ist, dass die Mechanismen, welche insgesamt die Therapieeffekte von DMF vermitteln, noch nicht endgültig geklärt sind. Der neuartige Wirkmechanismus stellt eine wichtige Ergänzung zu den derzeit verfügbaren Therapieansätzen in der MS dar. Eine detaillierte Beschreibung des Wirkmechanismus von DMF findet sich in Modul 2.

3.2.2.3 Die etablierten Firstlinetherapien sind nur als Injektionen verfügbar

Neben der nicht für alle Patienten ausreichenden Wirksamkeit haben die Basistherapeutika einen weiteren patientenrelevanten Aspekt, der zu berücksichtigen ist. IFN β und GA werden als Injektion verabreicht und in der Regel von den Patienten selbst gespritzt. Aufgrund des chronischen Verlaufs der MS ist eine langfristige Therapie erforderlich. Es kann zu Rötungen, Schwellungen, Verfärbungen, Entzündungen, Schmerzen, selten sogar zu Nekrosen an der Injektionsstelle kommen [73; 74]. Diese Lokalreaktionen stellen eine große Beeinträchtigung dar [75].

Im Rahmen der MS-Therapie werden Therapieabbruchraten von bis zu 43 % berichtet, von denen die meisten Abbrüche innerhalb der ersten 24 Monate auftreten. Einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch sind die Nebenwirkungen, wie z. B. grippeähnliche Symptome. Weitere Gründe für eine fehlende Adhärenz beziehen sich - neben einem erlebten Mangel an Wirksamkeit - oftmals auf die Art der Applikation und umfassen u.a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit [76; 75; 77]. Lokale Nebenwirkungen, die durch eine parenterale Gabe von krankheitsmodifizierenden MS-Präparaten entstehen und häufig zu Therapieabbrüchen führen, wurden in den DMF-Studien nicht beobachtet. DMF wird also helfen, die für viele Patienten belastenden Injektionen sowie durch die Injektionen bedingte unerwünschte Ereignisse zu vermeiden. [78; 79].

Eine umfassende Bewertung verschiedener Behandlungsmöglichkeiten erfordert die Berücksichtigung der Perspektive des Patienten auf praktische Aspekte der täglichen Handhabung von Medikamenten, um seine Bedürfnisse zu identifizieren und die Lebensqualität durch verbraucher-freundlichere Medikamente zu verbessern. Eine internationale Studie zu Patientenpräferenzen bei MS berichtete, dass die bevorzugte Eigenschaft eines MS-Therapeutikums aus Patientenperspektive eine Tablette zur oralen Einnahme war. Die orale Applikation wurde gegenüber einer Injektion bevorzugt [80].

Eine umfassende Bewertung verschiedener Behandlungsmöglichkeiten erfordert die Berücksichtigung der Perspektive des Patienten auf praktische Aspekte der täglichen Handhabung von Medikamenten, um seine Bedürfnisse zu identifizieren und die Lebensqualität durch verbraucher-freundlichere Medikamente zu verbessern. In den allgemeinen Methoden des IQWiG [81] wird bestätigt, dass bei der Bewertung neben den patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, der interventions- und entwicklungsbezogene Aufwand sowie die Zufriedenheit der Patienten und Patientinnen mit der Behandlung berücksichtigt werden sollen. Die Präferenzen von durch schubförmig remittierende MS betroffenen Patienten wurden hinsichtlich unterschiedlicher Eigenschaften verlaufsmodifizierender Medikation mithilfe eines sog. „Discrete Choice Experiments“ (DCE) mit „Best-Worst Scaling“ (BWS) in einer repräsentativen Stichprobe untersucht. Die Studie war durch neu entwickelte verlaufsmodifizierende Medikamente mit alternativen, d.h. oralen Verabreichungsformen angeregt worden. Die Verabreichungsform (subkutane/intramuskuläre Injektion, Tablette) wurde mit anderen Dimensionen kombiniert, auf denen sich typische verlaufsmodifizierende Medikamente der ersten Wahl unterscheiden (d.h. Häufigkeit der Einnahme, Überwachung,

lokale und systemische Nebenwirkungen) und die Patienten wurden gebeten, die beste und die schlechteste aus drei gleichzeitig präsentierten hypothetischen Alternativen auszuwählen (Case 3 Design). Dies entsprach der Simulation einer realistischen Entscheidungssituation zwischen unterschiedlichen multi-attributen Behandlungsmöglichkeiten. Die Verabreichungsform hatte den stärksten Einfluss auf die Wahl der Patienten, wobei orale Einnahme am meisten präferiert und Injektion häufiger abgelehnt wurde. Diese Befunde zeigen, dass orale Medikamente besser den Präferenzen von Patienten mit schubförmig-remittierender MS entsprechen. Ungefähr 90 Prozent der Stichprobe gaben an, irgendwann in ihrer Behandlungsgeschichte parenteral zu verabreichende verlaufsmodifizierende Medikamente erhalten zu haben, mit etwa 17 Prozent, die aufgehört hatten, diese zu nehmen, und immer noch 65 Prozent, die ihr gegenwärtiges Medikament auf diesem Wege erhielten. Allerdings hatte die Häufigkeit der Verabreichung die zweitstärkste Bedeutung für die Präferenzen der Patienten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei dieser Erhebung die Wirksamkeit nicht berücksichtigt wurde, es wurde mit der Annahme gearbeitet, dass eine hohe Wirksamkeit die wichtigste Eigenschaft eines Medikamentes ist [82]

DMF deckt durch die orale Applikation den therapeutischen Bedarf an einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation und erfüllt auch die Präferenz der Patienten.

Fazit zum therapeutischen Bedarf in der MS und die Deckung des Bedarfs durch DMF

Je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden können, desto positiver kann der Krankheitsverlauf auf lange Sicht beeinflusst werden. Eine Therapie mit hoher Wirksamkeit bereits im frühen MS -Stadium kann die Krankheitsaktivität reduzieren [83]. Dadurch wird die Behinderungsprogression verlangsamt und der Langzeitverlauf deutlich verbessert [84; 83]. In den klinischen Studien CONFIRM bzw. DEFINE zeigte DMF eine hohe Wirksamkeit hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Schubrate und Behinderungsprogression bei einem guten Sicherheitsprofil und Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo. Mit einer Studie zu Patientenpräferenzen insbesondere in Bezug auf die Darreichungsform konnte gezeigt werden, dass Patienten die orale Darreichungsform deutlich bevorzugen.

DMF stellt eine neuartige Therapie bei RRMS dar, die aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Außerdem stellt der vermutete neue Wirkmechanismus von DMF eine wichtige Alternative zu bisherigen Wirkansätzen der MS-Therapeutika dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen

Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der RRMS wurde eine manuelle Literatursuche durchgeführt, infolgedessen Publikationen mit epidemiologischen Angaben identifiziert werden konnten. Insgesamt liegen nur wenige, teilweise vor Jahrzehnten publizierte Daten vor. Bei den Angaben handelt es sich hauptsächlich um Angaben zur MS im Allgemeinen und nicht zur RRMS im Speziellen, da sich die Verlaufsform der MS-Erkrankung eines Patienten im Laufe der Zeit ändern kann. Die wichtigsten Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden:

Mortalität der Multiplen Sklerose

Patienten mit MS weisen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine erhöhte Mortalität auf. Belastbare Erhebungen liegen für Deutschland hierzu nicht vor, jedoch lassen sich Angaben zur Mortalität aus dem dänischen MS-Register ableiten: Basierend auf den Daten von 9.881 Patienten wurde zum Ende des Jahres 2000 errechnet, dass die mediane Überlebenszeit für Patienten mit MS ca. 10 Jahre kürzer als für die Vergleichspopulation war. Das allgemeine Sterberisiko war fast 3-mal so hoch wie in der Normalbevölkerung. Auch das Sterberisiko wegen anderer Gründe (Krankheit, Unfälle, Suizid) war deutlich erhöht. Insgesamt sind über die Hälfte aller Patienten (56,4 %) an ihrer MS-Erkrankung verstorben. Über die Jahre hinweg war jedoch ein Rückgang der Mortalität zu beobachten [85].

Prävalenz der Multiplen Sklerose

In einem Review über das Auftreten der MS-Erkrankung in Europa werden auch Ergebnisse für Deutschland präsentiert. Es werden Prävalenzraten für die 80er Jahre in Höhe von 83, 85, 95 und 108 pro 100.000 Einwohner für die Regionen Göttingen, Südhessen, Bochum und Süd-Niedersachsen genannt. Neuere Schätzungen aus dem Jahr 2000 gehen von einer Prävalenzrate in Höhe von 127 je 100.000 Einwohner aus [2]. Bei einer damaligen Bevölkerungszahl in Höhe von 82,260 Millionen Einwohnern [86] würde dies in etwa 104.000 MS-Patienten in Deutschland entsprechen.

Neuere Publikationen, die sich mit der Verteilung der MS in Deutschland befassen, gehen von 120.000 – 140.000 von MS betroffenen Patienten aus [3].

Die Fachgesellschaften DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft) und DGN gehen heute von vergleichbaren Zahlen in Höhe von etwa 120.000 – 130.000 Patienten aus [87; 11; 88].

Mit Hilfe des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) besteht zudem die Möglichkeit, die MS-Prävalenz aus dem deutschen Versorgungsalltag herzuleiten. In den

seit 2009 jährlich erscheinenden Jahresausgleichsbescheiden wird die Erkrankung an MS innerhalb einer hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) berücksichtigt. In der Festlegung nach §31 Abs. 4 der Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung (RSAV) für das Ausgleichsjahr 2012 wird die Diagnose MS gemeinsam mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in zwei Risikogruppen unterteilt [89; 90]. In der HMG072 werden MS-Patienten ohne Dauermedikation erfasst, während in der HMG234 MS-Patienten mit Dauermedikation gelistet werden. Eine Dauermedikation liegt vor, wenn Versicherte für mindestens 183 Behandlungstage mit den gemäß Anlage 3 [91] definierten Arzneimitteln versorgt werden.

Um die Prävalenz der MS-Erkrankten in Deutschland zu ermitteln, werden die Versicherten aus beiden Risikogruppen erfasst, da das Anwendungsgebiet von DMF alle Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose umfasst [46]. Es wird zunächst festgestellt, wie hoch die Prävalenz für die MS Erkrankung ist – unabhängig von der Einteilung in einer der beiden Risikogruppen des Morbi-RSA. So können in der Zielpopulation sowohl MS Patienten mit bestehender Dauermedikation (183 Behandlungstage im Jahr) als auch noch nicht mit Dauermedikation eingestellte Patienten, die beispielsweise ihre Therapie wechseln oder auch therapienaiv sind, berücksichtigt werden.

Somit sind aus beiden Risikogruppen diejenigen Versicherten für das Anwendungsgebiet von DMF relevant, welche einen schubförmig remittierenden Krankheitsverlauf aufweisen [46]. Um die entsprechende Patientenzahl aus den Morbi-RSA Daten abzuleiten, wird zunächst festgestellt, wie hoch die Prävalenz für die MS Erkrankung insgesamt ist. Anschließend wird der Anteil derer bestimmt, welche an RRMS leiden. In den Risikogruppen HMG072 und HMG234 werden insgesamt 69.501.624 Versichertentage ausgewiesen [89]. Unter der Annahme, dass die Anzahl der Versicherten gleich der Anzahl der Versichertentage/365 ist, ergibt sich eine Anzahl von 190.415 Versicherten in den beiden Risikogruppen. Im Ausgleichsjahr 2012 werden insgesamt 25.353.528.771 Versichertentage in allen Alters-Geschlechts-Gruppen ausgewiesen, so dass in dieser Datenerhebung insgesamt 69.461.723 GKV-Versicherte erfasst werden. Resultierend daraus ergeben die Versicherten der Risikogruppen HMG072 und HMG234 einen Anteil von 0,27 % oder eine Prävalenz von 270 Patienten pro 100.000 Versicherte.

Tabelle 3-E: Prävalenz der Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems berechnet aus den veröffentlichten Daten für den morbiditätsorientierten RSA-Jahresausgleich des Bundesversicherungsamtes (2012)

Gesamtanzahl GKV-Versicherte in der Datenerhebung	69.461.723 ^{a)} [89]
Patienten in den Risikogruppen HMG072 ^{b)} und HMG234 ^{c)}	190.415 ^{a)} [89]
Prozentualer Anteil der Patienten aus HMG072 und HMG234 an der Gesamtanzahl der GKV-Versicherten in der Datenerhebung	0,27 %
Prävalenz der Erkrankungen HMG072 und HMG234 in der Bevölkerungsgruppe der GKV-Versicherten in der Datenerhebung	270 pro 100.000

a) Berechnet mit der vereinfachenden Annahme, dass die Anzahl der Versicherten der Anzahl der Versichertentage/365 entspricht.

b) HMG072: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, ohne Dauermedikation.

c) HMG234: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, mit Dauermedikation.

In den Gruppen HMG072 und HMG234 werden folgende Erkrankungen ausgewiesen [92]:

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

Zur Bestimmung der Prävalenz von MS müssen die Versicherten mit einer G36- und G37-Erkrankung von denen an MS erkrankten Versicherten differenziert werden. Nach einer 7 %-Stichprobe aus dem Ausgleichsjahr 2011 ist die Prävalenz der G35-Erkrankungen um 0,01 Prozentpunkte geringer als die Prävalenz aller Erkrankungen in der 2011 definierten HMG072 an der Gesamtversichertenzahl der Stichprobe [93]. Da in der HMG072 von 2011 die gleichen Diagnosen zusammengefasst werden, wie in den HMG072 und HMG234 ab 2012 und unter der Annahme einer konstanten Entwicklung der MS-Erkrankung in 2012, kann diese Aussage übernommen werden. Dies führt zu einer MS-Prävalenz von 260 pro 100.000 Versicherte oder einem Anteil von 0,26 % aus den Daten des Morbi-RSA. Resultierend daraus ergibt sich ein Anteil von MS-Patienten in den HMG-Gruppen 072 und 234 von 96,296 %. Im Folgenden wird vereinfacht mit einem Anteil von 96 % gerechnet.

Tabelle 3-F: Um sonstige Erkrankungen in HMG072 und HMG234 korrigierte MS-Prävalenz (2012)

Prozentualer Anteil der Patienten aus HMG072 ^{a)} und HMG234 ^{b)} an der Gesamtanzahl der GKV-Versicherten in der Datenerhebung	0,27 %
Prozentualer Anteil der MS-Patienten (G35) an der Gesamtanzahl der GKV-Versicherten in der Datenerhebung (ohne G36 und G37)	0,26 %
Prävalenz der MS-Erkrankung in Deutschland	260 pro 100.000
Patienten der Gruppen HMG072 und HMG234	190.415 ^{c)} [89]
Anzahl MS-Patienten in der Datenerhebung des Morbi-RSA	182.799 ^{d)}

a) HMG072: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, ohne Dauermedikation.

b) HMG234: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, mit Dauermedikation.

c) Berechnet mit der vereinfachenden Annahme, dass die Anzahl der Versicherten der Anzahl der Versichertentage/365 entspricht.

d) Anteil von 96 % aus der Anzahl von 190.415 Patienten der HMG072 und HMG234 des Jahres 2012 (Patienten mit Erkrankungen der ICD-Kategorie G36 und G37 sind somit ausgenommen).

Die folgende Tabelle fasst die verfügbaren Angaben zur Prävalenz der MS in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-G: Angaben zur Prävalenz der MS in Deutschland

Zeitraum	Angabe zur Prävalenz	Quelle
1986	83 – 108 / 100.000 Einwohner	[2]
2000	127 / 100.000 Einwohner	[2]
k. A.	120.000 – 140.000 Patienten	[3]
k. A.	120.000 – 130.000 Patienten	[87; 11; 88]
2012	260 / 100.000 Einwohner	[89]

k. A.=keine Angabe

Geschlechterspezifische Unterschiede

Aktuelle Angaben aus dem MS-Register der DMSG zeigen, dass nach wie vor Frauen häufiger von MS betroffen sind als Männer. Mitte 2009 waren 70,9 % der Patienten im MS-Register Frauen und 29,1 % Männer. Dies entspricht einem Verhältnis von ca. 2,4:1 [94].

Somit hat sich nur eine marginale Veränderung im Vergleich zu älteren Daten ergeben, die ein Verhältnis von 2,9:1 (Frauen zu Männer) angeben [2].

Altersspezifische Unterschiede

Laut MS-Register manifestiert sich die MS hauptsächlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn $31,8 \pm 10,1$ Jahre betrug. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei $34,9 \pm 10,6$ Jahre (Abbildung 2) [94]. Immer häufiger wird die MS bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert, auch die Ersterkrankung jenseits des 45. Lebensjahres tritt zunehmend häufiger auf [11].

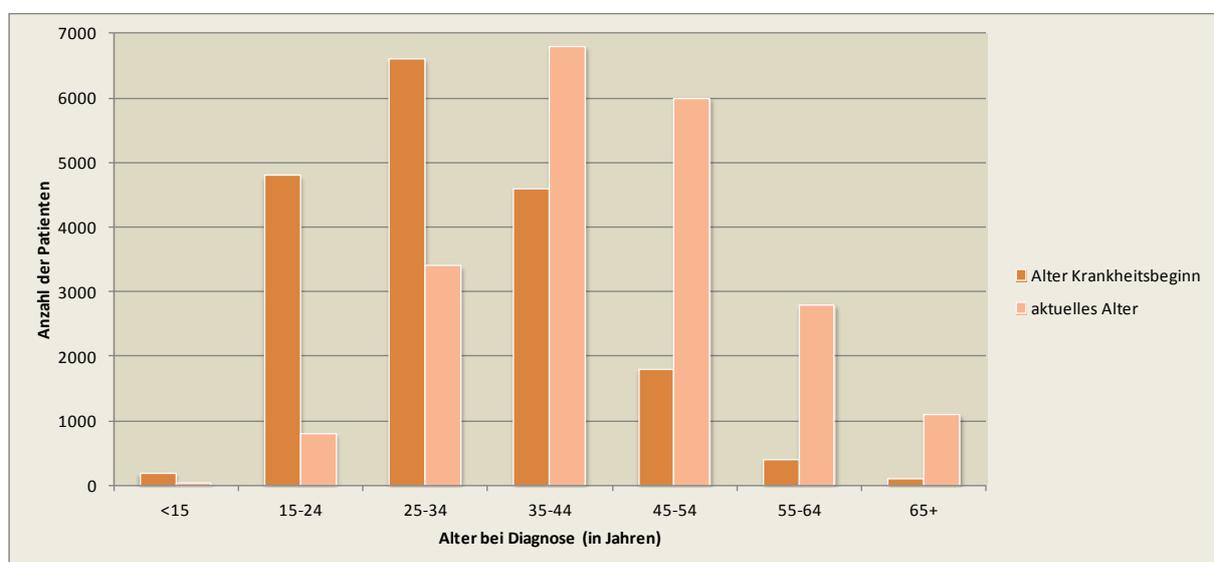


Abbildung 2: Altersspezifische Unterschiede bei der Diagnose der Multiplen Sklerose

Quelle: nach [94].

Verteilung der Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Die einzigen aktuell verfügbaren Daten, die einen ausreichend differenzierten Blick auf die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS geben, entstammen dem deutschen MS-Register. Das MS-Register gibt an, dass Mitte des Jahres 2009 insgesamt 55 % aller erfassten Patienten einen schubförmigen Verlauf der MS hatten. Im Vergleich zur MS im Allgemeinen, sind Patienten bei dieser Verlaufsform marginal häufiger weiblich (Frauenanteil: RRMS 75 %; MS 70,9 %) und jünger (mittleres Alter: RRMS 40,2; MS 44,3) [94]. Letzteres kann jedoch darin begründet sein, dass die RRMS die typische Verlaufsform bei Manifestation der Erkrankung ist und nur teilweise mit steigender Krankheitsdauer (und steigendem Alter der Patienten) in die sekundär progrediente Verlaufsform der MS übergeht. Von den anderen Verlaufsformen treten der primär progrediente Verlauf in 8,8 % und der sekundär progrediente Verlauf in 29,9 % der Fälle auf [94]. PPMS zeigt keine Geschlechterbevorzugung.

Prävalenz der Multiplen Sklerose in der Gesamtbevölkerung

Auf Basis der 2012er Daten des Morbi-RSA konnte eine Prävalenz der MS-Erkrankten von 260 pro 100.000 ermittelt werden. Diese Anzahl bezieht sich auf die GKV-Versichertengemeinde, welche im Ausgleichsjahr 2012 auf 69.461.723 beziffert wurde [89]. Gemäß einer zuletzt für Juni 2013 angegebenen Bevölkerungszahl von 80.585.700 Personen in Deutschland [86] können mit den Daten für den Morbi-RSA 86,2 % der Gesamtbevölkerung abgebildet werden. Es wird angenommen, dass sich die MS-Prävalenz in der GKV-Bevölkerung nur geringfügig von der MS-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung unterscheidet. Auf diese Unterschiede wird jedoch im Folgenden nicht weiter eingegangen, da die im Rahmen des Dossiers zu betrachtende Zielpopulation nur Patienten sind, die in der GKV versichert sind und für diese Population bereits geeignete Daten vorliegen.

Inzidenz der Multiplen Sklerose

Der bereits im Abschnitt zur Prävalenz der MS erwähnte Review nennt Inzidenzraten für den Zeitraum 1975 – 1985 in Höhe von 4,6 und 6,1 / 100.000 Einwohner / Jahr für die Regionen Süd-Niedersachsen und Bochum. Für den Zeitraum 1979 – 1992 wurde für die Region Kaiserslautern eine Inzidenzrate in Höhe von 4,2 / 100.000 Einwohner / Jahr ermittelt [2].

Gemäß dem „Atlas MS“ der WHO ist die weltweite jährliche Inzidenz der MS-Erkrankung mit einem durchschnittlichen Wert von 2,5 / 100.000 zu beziffern [95].

Die DMSG geht von jährlich ca. 2.500 Patienten in Deutschland aus, bei denen eine MS neu diagnostiziert wurde [88].

In der aktuellen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS der DGN wird von einer Inzidenz zwischen 3,5 und 5 pro 100.000 Einwohner ausgegangen [11].

Tabelle 3-H fasst die verfügbaren Angaben zur Inzidenz der MS in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-H: Angaben zur Inzidenz der MS in Deutschland

Zeitraum	Angabe zur Inzidenz	Quelle
1975 – 1985	4,6 – 6,1 / 100.000 Einwohner / Jahr	[2]
1979 – 1992	4,2 / 100.000 Einwohner / Jahr	[2]
2008	2,5 / 100.000 Einwohner / Jahr (weltweit)	[95]
2009	2.500 Neuerkrankungen pro Jahr	[88]
k. A.	3,5 – 5 / 100.000 Einwohner / Jahr	[11]

k. A.=keine Angabe

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es liegen keine konkreten epidemiologischen Untersuchungen vor, die valide Aussagen zu erwarteten Änderungen hinsichtlich Prävalenz oder Inzidenz zulassen. Aufgrund der verbesserten Diagnosemöglichkeiten und der demographischen Entwicklung ist ein Anstieg bei Prävalenz und Inzidenz denkbar. Ein Anstieg der Prävalenz ist in neueren Untersuchungen bereits nachgewiesen worden [96], vor allem in skandinavischen Ländern, deren kleinere Bevölkerung in Registern gut erfasst wird [4].

Die Prävalenzangaben aus Tabelle 3-G deuten gemeinsam mit den gewonnenen Daten aus dem Morbi-RSA eine ansteigende Prävalenz an. Dies begründet jedoch nicht notwendigerweise eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit. Neben den unterschiedlichen Datenerhebungsmethoden können besonders auch verbesserte MS-Diagnosekriterien, die eine frühere Diagnose ermöglichen, der Grund für die höheren Prävalenzzahlen in den Morbi-RSA-Daten sein. Die stringenter Kodierung im Rahmen des Morbi-RSA könnte gemeinsam mit der überarbeiteten Fassung der 2010 veröffentlichten Diagnosekriterien [26] zu stabileren Rahmenbedingungen führen. Wenn die Rahmenbedingungen stabil bleiben, dürfte in der Zukunft ein Anstieg der MS-Prävalenz nicht mehr in Verbindung mit den Diagnosekriterien und den Methoden der Datenerhebung stehen sondern vielmehr auf medizinische Gründe hinweisen. Dies würde langfristig bei Weiterführung des Morbi-RSA erkennbar sein. Diese Spekulation wird aber im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht angenommen. Die Inzidenzangaben aus Tabelle 3-H lassen ebenfalls keine eindeutigen Aussagen über die Neuerkrankungen zu.

Insgesamt liegen teilweise mangelhafte und widersprüchliche Angaben zur Inzidenz und Prävalenz bzw. deren Entwicklung in Deutschland vor. In der DGN-Leitlinie wird, unter Berufung auf skandinavische Landesregister, ein Anstieg der Inzidenz vermutet [11]. In wie weit die epidemiologischen Daten skandinavischer Länder auf Deutschland übertragbar sind, bleibt jedoch fraglich, da skandinavische Länder grundsätzlich häufiger von MS betroffen sind als beispielsweise Deutschland [2]. In der Gesamtsicht wird daher von keiner wesentlichen Änderung hinsichtlich des Erkrankungsrisikos ausgegangen. Somit erfolgt die Annahme der gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren.

Ausgehend von der zuletzt verfügbaren Bevölkerungszahl für Deutschland (80.585.700 Personen) [86] und der ermittelten GKV MS-Prävalenz von 260 pro 100.000 ergeben sich, unter der Annahme der Übertragbarkeit der GKV-Zahlen auf die Gesamtbevölkerung, 188.571 – 230.475 MS-Erkrankte für das Jahr 2013. Zur Darstellung der Entwicklung der Patientenzahl soll diese nun auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für die kommenden 5 Jahre angesetzt werden (Tabelle 3-I). Für die Entwicklung der Inzidenz wurde eine Spanne von 3,5 – 5 pro 100.000 Einwohner angenommen. Die Angaben sind in dieser aggregierten Betrachtungsweise jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da, wie bereits oben dargestellt, konkrete Untersuchungen zu diesem Sachverhalt nicht vorliegen.

Tabelle 3-I: Entwicklung der Anzahl Patienten mit MS in Deutschland in den nächsten 5 Jahren

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Bevölkerung in Deutschland	80.920.000	80.772.000	80.616.000	80.453.000	80.282.000	80.102.000
MS-Prävalenz	0,26 %					
MS-Patienten in Deutschland (100 %)	189.353 – 231.431	189.006 – 231.008	188.641 – 230.562	188.260 – 230.096	187.860 – 229.607	187.439 – 229.092
MS-Patienten in der GKV (86,2 %)	163.222 – 199.494	162.924 – 199.129	162.609 – 198.744	162.280 – 198.342	161.935 – 197.921	161.572 – 197.477
Patienten mit RRMS in der GKV (55 %)	89.772 – 109.722	89.608 – 109.521	89.435 – 109.309	89.254 – 109.088	89.064 – 108.856	88.865 – 108.612
Erwachsene Patienten mit RRMS in der GKV (97 %)	87.079 – 106.430	86.920 – 106.235	86.752 – 106.030	86.576 – 105.816	86.392 – 105.591	86.199 – 105.354
Inzidenz	3,5 – 5 / 100.000 Einwohner					
Neuerkrankte MS-Patienten in Deutschland (100%)	2.832 – 4.046	2.827 – 4.039	2.822 – 4.031	2.816 – 4.023	2.810 – 4.014	2.804 – 4.005
Neuerkrankte MS-Patienten in der GKV (86,2%)	2.441 – 3.488	2.437 – 3.481	2.432 – 3.475	2.427 – 3.468	2.422 – 3.460	2.417 – 3.452
Neuerkrankte Patienten mit RRMS (55%)	1.343 – 1.918	1.340 – 1.915	1.338 – 1.911	1.335 – 1.907	1.332 – 1.903	1.329 – 1.899

Quelle:[89; 88; 11; 2; 93; 97; 86; 95]; GKV=Gesetzliche Krankenversicherung; MS=Multiple Sklerose, RRMS=schubförmig remittierende MS

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dimethylfumarat (Tecfidera®) Anwendungsgebiet A: Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	101.020 – 123.469 ^{a)} (112.244 ± 10 %)	87.771 – 107.275 ^{b)} (97.523 ± 10 %)
<p>^{a)} berechnet für 2014 wie folgt: 80.920.000 Gesamtbevölkerung in Deutschland 210.392 MS-Patienten in der Gesamtbevölkerung (260 pro 100.000) 204.080 MS-Patienten mit einem Alter von 18 Jahren und älter (97 %) 112.244 RRMS Patienten (55 % aller MS-Diagnosen)</p> <p>^{b)} basierend auf den aktuell vorliegenden Morbi-RSA Daten aus 2012.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz der MS in Deutschland wird auf Basis der Daten aus dem Morbi-RSA bestimmt [89]. In diesem Datensatz werden bereits die GKV-Patienten erfasst, so dass eine weitere Herleitung der GKV-Patienten aus epidemiologischen Daten der deutschen Gesamtbevölkerung nicht erforderlich ist. Um den Versorgungsalltag realistisch abzubilden werden daher, abweichend von der vorangegangenen hergeleiteten Entwicklung der Patientenzahl der nächsten fünf Jahre, direkt die Daten aus dem Morbi-RSA mit 182.799 an MS erkrankten GKV-Versicherten in Deutschland zu Grunde gelegt.

In der bisherigen Anzahl der an MS erkrankten GKV-Versicherten wurde keine Einschränkung bezüglich des Alters vorgenommen. Gemäß Zulassung für DMF sind nur erwachsene Patienten, also ab einem Alter von 18 Jahren, zu berücksichtigen. In der Literatur wird der Anteil der Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 16 Jahren auf 3 bis 5 %

geschätzt [98]. Daher wird der Anteil der unter 18-Jährigen mit 3 % geschätzt, so dass 97 % aller MS-Patienten in Hinblick auf das Alter für eine Behandlung mit DMF geeignet sind. Auf Basis dessen ergibt sich eine Zahl von 177.315 erwachsenen MS-Patienten. Die verbleibende Unsicherheit bezüglich des wahren Anteils der unter 18-jährigen MS-Patienten wird in den folgenden Kalkulationen durch den verwendeten $\pm 10\%$ Unsicherheitskorridor berücksichtigt.

Um die Patientenpopulation auf an RRMS erkrankte Patienten zu beschränken, werden die Angaben aus dem MS-Register des DMSG verwendet.

Die Daten aus dem MS-Register der DMSG stellen die zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung neuesten Angaben zur Verteilung der MS-Formen in Deutschland dar. Zur Mitte des Jahres 2009 standen insgesamt 34.023 verwertbare Datensätze aus 23.949 Einzelfällen und 10.074 Messwiederholungen zur Verfügung [94].

Aus diesen Daten geht hervor, dass insgesamt 55 % aller im Register erfassten Patienten mit einer RRMS diagnostiziert wurden [94]. In Kombination mit den bisherigen Zahlen ergeben sich somit 97.523 Patienten mit RRMS. Um Unsicherheiten in den verwendeten Angaben Rechnung zu tragen, wird im Folgenden ein Unsicherheitskorridor von $\pm 10\%$ verwendet.

Ausgehend von allen GKV versicherten MS-Patienten in Deutschland ergeben sich somit 87.771 – 107.275 erwachsene GKV-Patienten, die an der RRMS erkrankt sind.

Die Berechnung der RRMS-Patienten in der Gesamtbevölkerung erfolgte analog und mit gleichbleibenden Annahmen.

Tabelle 3-J fasst die Berechnungsschritte zusammen:

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

Beschreibung	Errechneter Wert	Ungenauigkeitsspanne $\pm 10\%$		Quelle
		Untergrenze	Obergrenze	
Versicherte in der Gruppe HMG072 und HMG234	190.415	171.374	209.457	[89]
Anzahl GKV-versicherter Patienten mit MS (ohne G36 und G37)	182.799	164.519	201.079	[93]
Davon Patienten mit einem Alter ≥ 18 Jahre	177.315	159.583	195.046	[98]
GKV-Patienten mit RRMS (Anteil der RRMS an MS: 55 %)	97.523	87.771	107.275	[94]

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung; MS=Multiple Sklerose, RRMS=schubförmig-remittierende MS

Diskussion der Schätzungen:

Ogleich die herangezogenen Angaben zur Ermittlung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation aus möglichst wenig unterschiedlichen Quellen stammen, sind diese mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Dies liegt an den teilweise veralteten Zahlen beziehungsweise unterschiedlichen geographischen Bezüge und soll nachfolgend diskutiert werden.

Die überwiegenden Angaben in der Literatur zur Prävalenz der MS in Deutschland, wie beispielsweise aus den Schätzungen aus 2000 [2], dem „Atlas MS“ der World Health Organization aus 2008 [95] oder Angaben aus dem MS-Register aus 2009 [94] sind Hochrechnungen und daher mit Unsicherheiten behaftet. Die für den Risikostrukturausgleich erhobenen Daten hingegen bieten bezüglich der Aktualität als auch hinsichtlich des Umfangs qualitativ bessere Angaben, so dass die ermittelte Prävalenz von 260 pro 100.000 als zuverlässiger Wert angesehen wird.

Es besteht jedoch weiterhin die Möglichkeit, dass sich der Anteil der Patienten mit einem schubförmigen Verlauf aus dem MS-Register nicht auf alle MS-Patienten in Deutschland übertragen lässt. Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass sich durch das Betrachten von nicht im Register enthaltenen Patienten andere Werte ergeben. Dies wird deutlich, wenn ältere Erhebungen des gleichen Registers betrachtet werden:

- Zum Ende des Jahres 2006 lag der Anteil der RRMS-Patienten auf Grundlage von knapp 5.400 Datensätzen bei 55 % [3].
- Im August 2008 wurde auf Basis von ca. 15.700 Datensätzen bei 53 % der im Register eingeschriebenen Patienten ein schubförmiger Verlauf festgestellt [99].
- Der in der Pilotphase des Registers relativ höhere Anteil der schubförmigen Verlaufsform (64 % vs. 55 %) ist auf den höheren Anteil nicht-universitärer Zentren zurückzuführen [100].

Durch das Hinzufügen von einer nicht unerheblichen Zahl neuer Beobachtungen in Form von Patienten und Messwiederholungen ergaben sich im Laufe der Zeit keine wesentlichen Änderungen bei der Häufigkeit der RRMS. Es ist daher davon auszugehen, dass die Daten des MS-Registers repräsentativ für Deutschland im Allgemeinen sind.

Da die Erhebungen im MS-Register nicht populationsbezogen, sondern zentrumsbasiert erfolgen, besteht weiterhin die Möglichkeit eines Selektionsbias. Vergleiche dieser Daten mit populationsbasierten epidemiologischen Studien lassen aber den Schluss zu, dass die Ergebnisse dennoch repräsentativ für die Gesamtheit der MS-Population sind [3].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: 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
DMF	Patienten mit RRMS	beträchtlich	87.771 – 107.275

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der in Modul 2 Abschnitt 2.2.1 vergebenen Kodierung der Module.

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt den Ausführungen in Abschnitt 4.4.2 von Modul 4A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV entstammt Tabelle 3-1

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Abschnitt 3.2.1-3.2.2

Die Beschreibungen der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs basieren auf Angaben der aktuell gültigen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS [11]. Weiterhin wurden hauptsächlich Publikationen aus Fachzeitschriften herangezogen, die einer internen Informationssammlung von Biogen Idec entstammen.

Abschnitt 3.2.3-3.2.4

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten zur MS und der Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE im April 2013 manuell durchsucht. Als Suchbegriffe wurde die Indikation Multiple Sklerose in Zusammenhang mit Studien zur Inzidenz, Prävalenz und Epidemiologie gesucht. Diese Suche wurde nicht ausführlich dokumentiert, da sich die Berechnung der Patientenzahlen auf die Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich stützt, der den aktuellen deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Diese sind auf der Internetseite des Bundesversicherungsamtes publiziert.

Das deutschlandweite MS-Register der DMSG konnte zusätzlich als relevante Datenquelle identifiziert werden. Daher wurden insbesondere auf dem Internetauftritt der DMSG (<http://www.dmsg.de/msregister/>) Publikationen identifiziert und zur Beschreibung der Epidemiologie herangezogen. Zur Bestimmung der MS-Prävalenz in Deutschland erwiesen sich die Daten aus dem Morbi-RSA als am umfangreichsten und aktuellsten.

Abschnitt 3.2.5

Die Angaben wurden Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 entnommen. Die Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben Tabelle 3-1.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Compston, A. & Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. *Lancet*, 359, 1221-31.
2. Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L. & Milanov, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology*, Vol. 13, 700-722.
3. Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S., Zettl, U. K. & Rieckmann, P. 2008. Multiple sclerosis registry in Germany - Results of the extension phase 2005/2006. [German] Multiple-sklerose-register in Deutschland. *Deutsches Arzteblatt*, 105, 113-119.
4. Koch-Henriksen, N. & Sorensen, P. S. 2010. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9, 520-32.
5. Mäurer, M., Daxsel, R., Domke, S., Ries, S., Reifschneider, G., Friedrich, A., Knorn, P., Landefeld, H., Niemczyk, G., Schicklmaier, P., Wernsdorfer, C., Windhagen, S., Albrecht, H. & Schwab, S. 2011. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol*, 18, 1036-45.
6. Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Elias, W. G., Flachenecker, P., Freidel, M., König, N., Limmroth, V. & Straube, E. 2006. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*, 7 Suppl 2, S34-44.
7. Koutsouraki, E., Costa, V. & Baloyannis, S. 2010. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*, 22, 2-13.
8. Sellner, J., Kraus, J., Awad, A., Milo, R., Hemmer, B. & Stuve, O. 2011. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis--a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*, 10, 495-502.
9. Christensen, T. 2006. The role of EBV in MS pathogenesis. *Int MS J*, 13, 52-7.
10. Wiendl, H. & Kieseier, B.C. 2010. *Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie*, Stuttgart, W. Kohlhammer.
11. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener, H. C. (ed.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.
12. Rejdak, K., Jackson, S. & Giovannoni, G. 2010. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br Med Bull*, 95, 79-104.
13. Stadelmann, C., Wegner, C. & Bruck, W. 2011. Inflammation, demyelination, and degeneration - recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 275-82.
14. Dutta, R. & Trapp, B. D. 2007. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*, 68, S22-31; discussion S43-54.
15. Trapp, B. D. & Nave, K. A. 2008. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*, 31, 247-69.
16. Prineas, J. 2001. Pathology of Multiple Sclerosis. In: Cook, S. (ed.) *Handbook of Multiple Sclerosis*. 3 ed.: Marcel Dekker.
17. Loma, I. & Heyman, R. 2011. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuroparmacol*, 9, 409-16.
18. O'Brien, K., Gran, B. & Rostami, A. 2010. T-cell based immunotherapy in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunotherapy*, 2, 99-115.
19. Fletcher, J. M., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Tubridy, N. & Mills, K. H. 2010. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 162, 1-11.

20. Comabella, M. & Khoury, S. J. 2012. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Immunol*, 142, 2-8.
21. Witherick, J., Wilkins, A., Scolding, N. & Kemp, K. 2011. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. *Autoimmune Dis*, 2011, 164608.
22. Dröge, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82, 47-95.
23. van Horssen, J., Witte, M. E., Schreibelt, G. & de Vries, H. E. 2011. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 141-50.
24. van Horssen, J., Drexhage, J. A., Flor, T., Gerritsen, W., van der Valk, P. & de Vries, H. E. 2010. Nrf2 and DJ1 are consistently upregulated in inflammatory multiple sclerosis lesions. *Free Radic Biol Med*, 49, 1283-9.
25. Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grive, E., Sastre-Garriga, J., Pericot, I., Sanchez, E., Comabella, M. & Montalban, X. 2003. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*, 60, 27-30.
26. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B. & Wolinsky, J. S. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69, 292-302.
27. Barkhof, F., Rocca, M., Francis, G., Van Waesberghe, J. H., Uitdehaag, B. M., Hommes, O. R., Hartung, H. P., Durelli, L., Edan, G., Fernandez, O., Seeldrayers, P., Sorensen, P., Margrie, S., Rovaris, M., Comi, G. & Filippi, M. 2003. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol*, 53, 718-24.
28. Weinshenker, B. G. 1998. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol*, 18, 301-7.
29. Ellison, G. W., Myers, L. W., Leake, B. D., Mickey, M. R., Ke, D., Syndulko, K. & Tourtellotte, W. W. 1994. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol*, 36 Suppl, S108-12.
30. Lublin, F. D., Baier, M. & Cutter, G. 2003. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*, 61, 1528-32.
31. Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-46.
32. Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, 112 (Pt 6), 1419-28.
33. Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Stevenson, V. L. & McDonald, W. I. 2000. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*, 47, 831-5.
34. Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. & Devonshire, V. 2008. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1368-74.
35. Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M. & Ebers, G. C. 2010. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*, 133, 1914-29.

36. Prosperini, L., Gallo, V., Petsas, N., Borriello, G. & Pozzilli, C. 2009. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 16, 1202-9.
37. Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. & Adeleine, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343, 1430-8.
38. Schmidt, R. M. & Hoffmann, F.A. 2006. *Multiple Sklerose*, München, Urban & Fischer.
39. Murphy, N., Confavreux, C., Haas, J., König, N., Roullet, E., Sailer, M., Swash, M., Young, C. & Merot, J. L. 1998. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65, 460-6.
40. Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S. & Jonsson, B. 2006. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 918-26.
41. Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C., Neidhardt, K. & Lang, M. 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Mult Scler*, 18, 23-7.
42. Gold, R., Hartung, H. P., Stangel, M., Wiendl, H. & Zipp, F. 2012. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Akt Neurol*, 39, 342-350.
43. Hirst, C., Ingram, G., Pearson, O., Pickersgill, T., Scolding, N. & Robertson, N. 2008. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255, 280-7.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-052 Tecfidera®.
45. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 2008. Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml (Stand: Januar 2008). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 05.06.2012].
46. Biogen Idec Limited 2014. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg (Stand 01.2014) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
47. Filippi, M. & Rocca, M. A. 2010. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 23, 212-7.
48. Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J. & Edan, G. 2010. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133, 1900-13.
49. Trapp, B. D., Ransohoff, R. & Rudick, R. 1999. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*, 12, 295-302.
50. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl, H., Toyka, K. V., Rieckmann, P., Gold, R., Hartung, H. P. & Hohlfeld, R. 2008. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*, 255, 1449-63.
51. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43, 655-61.
52. PRISMS Study Group 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352, 1498-504.
53. Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Alam, J. J., Bartoszak, D. M., Bourdette, D. N., Braiman, J., Brownschidle, C. M., Coats, M. E., Cohan, S. L., Dougherty, D. S., Kinkel, R. P., Mass, M. K., Munschauer, F. E., 3rd, Priore, R. L.,

- Pullicino, P. M., Scherokman, B. J., Whitham, R. H. & et al. 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 39, 285-94.
54. Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., Ford, C. C., Goldstein, J., Lisak, R. P., Myers, L. W., Panitch, H. S., Rose, J. W. & Schiffer, R. B. 1995. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 45, 1268-76.
55. Merck Serono Europe Limited. 2013. Fachinformation Rebif[®] 44 Mikrogramm (Stand Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
56. Biogen Idec Limited. 2012. Fachinformation AVONEX[®] 30 Mikrogramm (Stand Juli 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 20.11.2013].
57. Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation Extavia[®] (Stand: Mai 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.01.2013].
58. Bayer Pharma AG. 2012. Fachinformation Betaferon[®] 250 Mikrogramm/ml (Stand: Mai 2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 24.01.2013].
59. Bosca, I., Bosca, M., Belenguer, A., Evole, M., Hernandez, M., Casanova, B. & Coret, F. 2006. Necrotising cutaneous lesions as a side effect of glatiramer acetate. *J Neurol*, 253, 1370-1.
60. Mancardi, G. L., Murialdo, A., Drago, F., Brusati, C., Croce, R., Inglese, M. & Ratto, S. 2000. Localized lipoatrophy after prolonged treatment with copolymer 1. *J Neurol*, 247, 220-1.
61. U.S. Food and Drug Administration. 2012. Gilenya (fingolimod): Drug Safety Communication - Safety Review of a Reported Death After the First Dose. Available: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm284355.htm> [Accessed 15.08.2012].
62. Weber, M. S., Menge, T., Lehmann-Horn, K., Kronsbein, H. C., Zettl, U., Sellner, J., Hemmer, B. & Stuve, O. 2012. Current treatment strategies for multiple sclerosis - efficacy versus neurological adverse effects. *Curr Pharm Des*, 18, 209-19.
63. Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W. & Investigators, Affirm 2006. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354, 899-910.
64. Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., Burtin, P. & Group, Freedoms Study 2010. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362, 387-401.
65. Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation GILENYA[®] (Stand: Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 28.05.2013].
66. Biogen Idec Limited. 2013. Fachinformation TYSABRI[®] 300 mg (Stand: Oktober 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 11.12.2013].
67. Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., Dawson, K. T. & Investigators, Confirm Study 2012. Supplementary Appendix: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1087-97.

68. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T. & Investigators, Define Study 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1098-107.
69. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T. & Investigators, Define Study 2012. Supplementary Appendix: Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367, 1098-107.
70. Moharreggh-Khiabani, D., Blank, A., Skripuletz, T., Miller, E., Kotsiari, A., Gudi, V. & Stangel, M. 2010. Effects of fumaric acids on cuprizone induced central nervous system de- and remyelination in the mouse. *PLoS One*, 5, e11769.
71. Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., Ellrichmann, G., Bruck, W., Dawson, K., Goelz, S., Wiese, S., Scannevin, R. H., Lukashev, M. & Gold, R. 2011. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134, 678-92.
72. Dinkova-Kostova, A. T., Holtzclaw, W. D., Cole, R. N., Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Yamamoto, M. & Talalay, P. 2002. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 11908-13.
73. Plosker, G. L. 2011. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 25, 67-88.
74. Walther, E. U. & Hohlfeld, R. 1999. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*, 53, 1622-7.
75. Kern, S., Reichmann, H. & Ziemssen, T. 2008. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 79, 877-8, 880-2, 884-6 passim.
76. Rinon, A., Buch, M., Holley, D. & Verdun, E. 2011. The MS Choices Survey: findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*, 5, 629-43.
77. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M. & Kieseier, B. C. 2011. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 69-77.
78. Fox, E. J. 2010. Emerging oral agents for multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 16, S219-26.
79. Markowitz, C. E. 2010. The current landscape and unmet needs in multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 16, S211-8.
80. Gustavsson, A., Karampampa, K., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Patient Preferences for Multiple Sclerosis treatments: TRIBUNE STUDY. *26th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers*. San Diego, California: Delaware Media Group.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013.
82. Biogen Idec Limited 2013. Patient Preferences in the Choice of Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis as revealed by a Discrete Choice Experiment with Best-Worst Scaling (data on file).

83. Freedman, M. S. 2006. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: current and future aspects. *Expert Opin Pharmacother*, 7 Suppl 1, S1-9.
84. Fox, E. J. & Rhoades, R. W. 2012. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 25 Suppl, S11-9.
85. Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. & Stenager, E. 2004. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*, 127, 844-50.
86. Statistisches Bundesamt. 2012. Bevölkerung. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrb-ev01.html> [Accessed 23.07.2012].
87. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012. Neue Hypothese zur Entstehung der Multiplen Sklerose. Available: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/presse/120708_PM_DGN_Nature_MS_TFN_final.pdf [Accessed 23.07.2012].
88. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. 2009. Was ist Multiple Sklerose? Available: <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms> [Accessed 23.07.2012].
89. Bundesversicherungsamt. 2012. *Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2012* [Online]. <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>. [Accessed 15.01.2014].
90. Bundesversicherungsamt. 2012. *Anlage 2 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.011* [Online]. <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c145>. [Accessed 15.01.2014].
91. Bundesversicherungsamt. 2012. *Anlage 3 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2011* [Online]. <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c145>. [Accessed 15.01.2014].
92. Bundesversicherungsamt. 2012. *Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2012 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen des Berichtsjahres 2011 nach § 31 Abs. 2 RSAV* [Online]. <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c145>. [Accessed 15.01.2014].
93. sanofi-aventis groupe 2013. Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (AUBAGIO®).
94. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft e.V. 2009. MS in Deutschland - Ziele und Ergebnisse des MS-Register-Projekts der DMSG. Available: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschüre_2009_ms_in_deutschland.pdf [Accessed 23.07.2012].
95. World Health Organization. 2008. *Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008* [Online]. http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
96. Bleß, H.-H., Behrendt, S., Schiffhorst, G., Fischalek, J., Gehrmann, L., Ahrens, H., Sigel, K.-O., Carl, G., Klein, M., Osowski, U. & Höer, A. 2012. Multiple Sklerose in der ambulanten Versorgung: Prävalenz und immunmodulatorische Therapie. [Poster präsentiert auf dem] 11. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). 27.-29. September 2012.
97. Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Available: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung>

- [ngBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf;jsessionid=973D955D644274782C7028612DE5CF12.cae1?_blob=publicationFile](#) [Accessed 23.08.2012].
98. Stark, W.; Gärtner, J. 2009. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 157, 67 - 80.
99. Stuke, K., Flachenecker, P., Zettl, U. K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S. & Rieckmann, P. 2008. MS-Register in Deutschland 2008 – Symptomatik der MS. Available: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2008_ms-register_in_deutschland_2008_-_symptomatik_der_ms.pdf [Accessed 23.07.2012].
100. Flachenecker, P., Zettl, U. K., Stuke, K., Elias, W., Freidel, M., Haas, J., Pette, M., Pitschnau-Michel, D., Schimrigk, S. & Rieckmann, P. 2007. MS-Register in Deutschland – Ergebnisse 2005/2006. Available: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/poster_2007_ms_register_in_deutschland_-_ergebnisse_2005_2006.pdf [Accessed 23.07.2012].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
DMF	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich	365	1
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich	156	2,34
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
DMF	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Der Behandlungsmodus von DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. wurde der jeweiligen Fachinformation entnommen [1; 2].

Die empfohlene Tagesdosis beträgt für

- DMF: 240 mg, 2 mal täglich [1]
- IFN β -1a, s.c.: 44 μ g, 3 mal wöchentlich [2]

Es werden somit jeweils die Erhaltungsdosierungen für DMF und IFN β -1a, 44 μ g, s.c. betrachtet.

Bei den Angaben zur Behandlungsdauer wird vereinfachend von 365 Tagen bzw. 52 Wochen im Jahr sowie 7 Tagen pro Woche ausgegangen. Eine tägliche Behandlung entspricht 365 Behandlungen im Jahr und eine 3-mal wöchentliche Behandlung 156 Behandlungen im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
DMF	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich	365
IFN β -1a, 44 μ g, s.c	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich	156
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DMF	Patienten mit RRMS	365	240 mg 2x täglich (480 mg)	480 mg x 365 Behandlungstage/Jahr = 175.200 mg/Jahr
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	Patienten mit RRMS	156	44 μ g	18,86 μ g x 365 Behandlungstage/Jahr = 6.883,9 μ g/Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Für DMF lag zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung keine Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen (Erhaltungsdosis) zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen, 2 mal täglichen Einnahme von 240 mg (=480 mg) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 175.200 mg [1].

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für IFN β -1a, 44 μ g, s.c. entstammen der „Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014“, herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [3]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergibt sich durch Multiplikation der DDD in Höhe von 18,86 μ g mit 365.

Zusätzlich soll der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient anhand der Fachinformationen ermittelt werden (Tabelle 3-K):

Tabelle 3-K: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Fachinformationen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (basierend auf den Angaben der Fachinformation)
DMF	480 mg (täglich) x 365 Behandlungstage/Jahr = 175.200 mg/Jahr
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	44 μ g (3 mal wöchentlich) x 52 Wochen/Jahr x 3 Applikationen pro Woche = 6.864 μ g/Jahr

Quelle: [1; 2]

Die Erhaltungsdosis von DMF beträgt 240 mg, 2 mal täglich [1]. Bei täglicher Gabe von 480 mg ergibt dies 175.200 mg/Jahr.

Die Erhaltungsdosis von IFN β -1a, 44 μ g, s.c. beträgt 44 μ g, 3 mal wöchentlich [2]. Bei 52 Wochen pro Jahr und 3 Applikationen pro Woche ergibt dies insgesamt 6.864 μ g/Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der

Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
DMF		
Tecfidera 240 mg (PZN:04870548; 56 Stück)	2.171,65 €	2.066,35 €
IFN β-1a, 44 µg, s.c.		
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	1.972,56 €	1.735,00 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	1.930,94 €	1.712,76 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5 ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	1.972,56 €	1.749,57€
REBIF 44 Mikrogramm/0,5 ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	5.803,04 €	5.093,97 €

PZN=Pharmazentralnummer

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Apothekenabgabepreisen (AAP) von IFN β-1a, 44 µg, s.c. wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.01.2014) [4]. Die Preise zu DMF stammen aus den Angaben des Herstellers, da DMF zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nicht in der Lauer-Taxe gelistet war. Die GKV-relevanten Kosten entsprechen dem AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € (§130 SGB V, Absatz 1), den Rabatt der pharmazeutischen Unternehmers (§130a SGB V, Absatz 1a). sowie ggf. den Rabatt aufgrund des Preismoratoriums (§130a SGB V, Absatz 3a). Da die Dosierung von DMF laut Fachinformation nach 7 Tagen von 120 mg auf

240 mg erhöht wird [1], beschränken sich die Preisangaben auf die entsprechende Packung mit 240 mg.

Es wurden alle verfügbaren IFN β -1a, 44 μ g, s.c.-Präparate berücksichtigt, die zum oben genannten Stand in der Lauer-Taxe gelistet waren. Nicht aufgeführt sind Packungen, die sich zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung außer Vertrieb befanden oder einen AAP=0 € hatten. Titrationspackungen (Starterpackungen), die verschiedene Dosierungen des IFN β -1a-Präparats enthalten, wurden nicht berücksichtigt. Re-/Parallelimporte wurden aufgrund der unklaren Lieferfähigkeit ebenso nicht berücksichtigt.

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 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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
DMF				
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	regelmäßig während der Behandlung	3
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4
	Patienten mit RRMS	Nierenfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4
IFN β-1a, 44 μg, s.c.				
	Patienten mit RRMS	Antipyretisch wirksames Analgetikum	vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion in den ersten 6 Monaten	156
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	regelmäßig während der Behandlung	4
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4
	Patienten mit RRMS	Schilddrüsenfunktionstest	zu Beginn der Behandlung	1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
DMF				
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	regelmäßig während der Behandlung	3
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4
	Patienten mit RRMS	Nierenfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4

Quelle: [1; 2]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

DMF

Aus der Fachinformation zu DMF sind folgende Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen [1]:

„Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild (d.h. innerhalb der letzten 6 Monate) vorliegen. Eine Beurteilung des großen Blutbilds wird auch nach 6 Monaten der Behandlung empfohlen, sowie danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert. [...]

Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate nach Behandlungsende und wenn klinisch indiziert.“

Hieraus ergeben sich die Zusatzleistungen „Großes Blutbild“, „Nierenfunktionstests“ (Endogene Kreatininclearance, Harnstoff, Orientierende Untersuchung des Urins mittels Teststreifen) sowie „Leberfunktionstests“ (GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)), die auch vor Beginn einer Behandlung mit DMF benötigt werden. Daher ist in den Folgejahren von geringeren Kosten hinsichtlich dieser regelmäßigen Untersuchungen auszugehen, da die Untersuchungen vor Beginn der Therapie in den Folgejahren entfallen.

IFN β -1a, 44 μ g, s.c.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für IFN β -1a, 44 μ g, s.c. ergeben sich aus der entsprechenden Fachinformation [2]:

„Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind. [...]

Bei etwa 70 % der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf.“ [2]

sowie

„Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen in den Laborparametern führen. Dieses kann bei Rebif 44 Mikrogramm mit leicht höherer Inzidenz, als bei Rebif 22 Mikrogramm auftreten. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei

Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden. Diese Tests sollten bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchgeführt werden. [...]

Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 – 12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen.“ [2]

Somit ergeben sich pro Applikation von IFN β -1a, 44 μ g, s.c. zwei Gaben eines Antipyretikums. Im Zeitraum eines Jahres würde dies 312 Verabreichungen des Antipyretikums entsprechen. Da laut Fachinformation die grippeähnlichen Symptome in der Regel „innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn“ [2] auftreten, wird die Hälfte hiervon, also 156 Gaben angesetzt. Daher ist auch nach dem ersten Jahr der Behandlung von geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen hinsichtlich der antipyretisch wirksamen Medikation auszugehen.

Für das große Blutbild und die Leberfunktionstests wird von einer Untersuchung pro Quartal ausgegangen. Dies entspricht insgesamt vier Kontrolluntersuchungen im Jahr.

Für die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion wird gemäß Fachinformation [2] eine Untersuchung zu Beginn angesetzt. Da diese nur einmalig anfällt, ist hinsichtlich dieses Tests von geringeren Kosten in den Folgejahren auszugehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Antipyretisch wirksames Analgetikum	0,33 €
Großes Blutbild (EBM: 32122)	1,10 €
Leberfunktionstests (EBM: 32070 / 32069)	0,50 €
Nierenfunktionstests (EBM: 32124 / 32065 / 32030)	1,55 €
Schilddrüsenfunktionstests (EBM: 32101 / 32321 / 32320)	10,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Antipyretisch wirksames Analgetikum

Die deutsche Leitlinie empfiehlt als Antipyretikum sowohl Paracetamol, als auch Ibuprofen. In der folgenden Analyse wird Ibuprofen als Antipyretikum exemplarisch herangezogen [5]. Da in den entsprechenden Fachinformation von IFN β -1a, 44 μ g, s.c. keine Angaben zur Dosierung der antipyretischen Medikation angegeben sind und die Leitlinie eine Dosierung von 400 – 800 mg Ibuprofen empfiehlt, wird von einer Dosis von 600 mg Ibuprofen ausgegangen. [5]. Dies entspricht zwei Tabletten Ibuprofen à 600 mg oder auch einer DDD (ATC-Code M01AE01, 1 DDD = 1,2 g, p.o.) pro Injektion [3]. Bei 156 Injektionen ergeben sich demnach 156 DDDs.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung gültigen Festbeträge wurde die Packung mit dem niedrigsten GKV-relevanten Preis je DDD ermittelt. Dabei handelt es sich um Packungen mit 100 Tabletten zu einem Festbetrag von 18,15 € je Packung. Im Folgenden wird IBU 600 1A Pharma, 100 Stk. (PZN 08533836) als Antipyretikum exemplarisch verwendet. Von dem Festbetrag ist lediglich der Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V abzuziehen. Der aktuelle Abschlag beträgt 1,80 €, Stand Lauer Taxe vom 15.01.2014. Der Herstellerrabatt nach §130a SGB V ist in der Lauer Taxe nicht gelistet und entfällt auf Basis von §130a Abs. 3 SGB V. Somit ergibt sich ein GKV-relevanter Preis in Höhe von 16,35 € pro 100 Stk. Packung. Da pro Injektion zwei Tabletten Ibuprofen à 600 mg (1 DDD) gegeben werden, ergeben sich bei 156 Injektionen 156 DDDs. Da 1 DDD aus 2 Tabletten Ibuprofen 600 mg besteht, werden insgesamt 312 Tabletten Ibuprofen 600 mg benötigt. Dies führt zu einem Jahresverbrauch von 3,12 Packungen IBU 600 1A Pharma, 100Stück. Demnach ergeben sich jährliche Zusatzkosten durch das Antipyretikum pro Patient in Höhe von 51,01 €.

Laborparameter

Die Berechnung der Kosten der Laborparameter ist in Tabelle 3-L dargestellt. Die Angaben entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), veröffentlicht von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung[6].

Tabelle 3-L: Berechnung der Laborkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung und Bestandteile	EBM-Ziffer	Kosten
Großes Blutbild		
Mechanisierter vollständiger Blutstatus	32122	1,10 €
Leberfunktionstests		
GPT (=ALT)	32070	0,25 €
GOT (=AST)	32069	0,25 €
Nierenfunktionstests		
Endogene Kreatininclearance	32124	0,80 €
Harnstoff	32065	0,25 €
Orientierende Untersuchung (des Urins)	32030	0,50 €
Schilddrüsenfunktionstests		
Thyrotropin (TSH)	32101	3,00 €
Freies Trijodthyronin (fT3)	32321	3,70 €
Freies Thyroxin (fT4)	32320	3,70 €

Quelle: [6]; ALT=Alanin-Aminotransferase; AST=Aspartat-Aminotransferase;
EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase;
GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8. (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
DMF				
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	3,30 €	289.644,30 € – 354.007,50 €
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	2,00 €	175.542,00 € – 214.550,00 €
	Patienten mit RRMS	Nierenfunktionstests	6,20 €	544.180,20 € – 665.105,00 €
		Summe	11,50 €	1.009.366,50 € – 1.233.662,50 €
IFN β-1a, 44 µg, s.c.				
	Patienten mit RRMS	Antipyretisch wirksames Analgetikum	51,01 €	4.477.198,71 € – 5.472.097,75 €
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	4,40 €	386.192,40 € – 472.010,00 €
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	2,00 €	175.542,00 € – 214.550,00 €
	Patienten mit RRMS	Schilddrüsenfunktionstests	10,40 €	912.818,40 € – 1.115.660,00 €
		Summe	67,81€	5.951.751,51 € – 7.274.317,75 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
DMF			
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	Patienten mit RRMS	26.956,70 €	2.366.016.515,70 € – 2.891.779.992,50 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.			
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	22.622,81€	1.985.626.656,51 € – 2.426.861.942,75 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	22.333,69 €	1.960.250.304,99 € – 2.395.846.594,75 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	Patienten mit RRMS	22.812,22€	2.002.251.361,62 € – 2.447.180.900,50 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	22.124,70€	1.941.907.043,70 € – 2.373.427.203,23 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	Patienten mit RRMS	26.956,70 €	2.366.016.551,70 € – 2.891.779.992,50 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

PZN=Pharmazentralnummer

Jahrestherapiekosten für die GKV

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben sich durch Zusammenführen der jährlichen Arzneimittelkosten (Tabelle 3-M) und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-9), die bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Erläuterungen zu den Berechnungsschritten, die zu den Endergebnissen in Tabelle 3-10 führen, werden nachfolgend dargestellt.

Jährliche Arzneimittelkosten

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten wurde die Anzahl der benötigten Packungen pro Jahr ermittelt und diese mit den GKV-relevanten Kosten pro Packung multipliziert (Tabelle 3-M):

Die Anzahl der benötigten Packungen pro Jahr ergibt sich durch die Division des Jahresdurchschnittsverbrauchs durch die Anzahl der Einheiten pro Packung.

Die Patronen mit Injektionslösung von IFN β -1a, 44 μ g, s.c. enthalten 44 μ g IFN β -1a pro 0,5 ml in 1,5 ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält somit insgesamt 132 μ g IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Dies entspricht der 3-fachen Menge der mit dem gleichen Wirkstoff verfügbaren Fertigspritzen/-pens. Infolgedessen beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch mit Patronen ein Drittel des Jahresdurchschnittsverbrauchs mit Fertigspritzen/-pens.

Tabelle 3-M: Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr

Bezeichnung Arzneimittel (PZN, Einheiten pro Packung)	Jahresdurch- schnittsver- brauch	benötigte Packungen	GKV- relevanter Preis pro Packung (Tabelle 3-6)	GKV- relevante Arzneimittelk- osten pro Jahr
DMF				
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	730	13,04	2.066,35 €	26.945,20 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.				
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	156	13,00	1.735,00 €	22.555,00 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	156	13,00	1.712,76 €	22.265,88 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	52	13,00	1.749,57 €	22.744,41 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	52	4,33	5.093,97 €	22.056,89 €

Quelle: [1; 4; 2]; PZN=Pharmazentralnummer

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden der Tabelle 3-9 entnommen und zu den entsprechenden Arzneimittelkosten addiert (Tabelle 3-N).

Berechnung der GKV-relevanten Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-N: Berechnung der GKV-relevanten Jahrestherapiekosten

Bezeichnung Arzneimittel (PZN, Einheiten pro Packung)	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr (Tabelle 3-M)	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-9)	Jahrestherapiekosten für die GKV (Tabelle 3-10)
DMF			
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	26.945,20 €	11,50 €	26.956,70 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.			
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	22.555,00 €	67,81 €	22.622,81 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	22.265,88 €	67,81 €	22.333,69 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	22.744,41 €	67,81 €	22.812,22 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	22.056,89 €	67,81 €	22.124,70 €

PZN=Pharmazentralnummer

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zu erwartende Versorgungsanteile

Die zu erwartenden Versorgungsanteile für DMF hängen von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren ab:

- Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung
- Anzahl der Patienten, die für eine Therapie mit DMF in Frage kommen
- Anzahl der Therapieabbrüche unter DMF

Diese Faktoren sowie ihre Auswirkungen auf die zu erwartende Anzahl Patienten, die DMF erhalten, werden nachfolgend in aggregierter Form dargestellt. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung, wird eine entsprechende Unsicherheitspanne von $\pm 10\%$ angegeben. Die Einschränkung der Zielpopulation auf erwachsene Patienten, welche einen geschätzten Anteil von 97 % aller RRMS Patienten darstellen, gilt mit dieser Spanne als berücksichtigt.

Prävalenz und Inzidenz

Grundsätzlich wird bei der Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz für die MS ausgegangen (siehe Tabelle 3-I).

Anzahl der Patienten, die für eine Therapie mit DMF in Frage kommen

Zu erwartende Therapieabbrüche unter IFN β und GA

Eine Vielzahl der Patienten, welche die zur Zeit verfügbaren Firstlinetherapien IFN β oder GA erhalten, bricht ihre krankheitsmodifizierende Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse oder mangelnder Wirksamkeit ab bzw. wird infolgedessen auf ein anderes Basistherapeutikum umgestellt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Neuere Untersuchungen, bei denen die Daten mehrerer tausend MS-Patienten analysiert worden sind, beziffern den Anteil Patienten, die ihre Firstlinetherapie nach einem Jahr absetzen oder wechseln, auf **35 %** [7]. In dieser Studie wurden die Therapieabbrecher definiert als Patienten, die ihre initial verabreichte Firstlinetherapie (IFN β oder GA) mindestens 90 Tage nicht mehr appliziert haben. Als Therapiewechsler wurden diejenigen Patienten bezeichnet, die ihre MS-Medikation nach der initialen Applikation, aber vor dem Eintreten eines Therapieabbruchs (wie oben definiert), wechselten.

Zu erwartende Verordnungen von DMF

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und Sicherheit, der guten Verträglichkeit und anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform von DMF wird angenommen, dass etwa **50 %** der Therapieabbrecher und -wechsler unter einer Firstlinetherapie mit IFN β und GA anschließend mit DMF behandelt werden.

Ebenso wird angenommen, dass etwa **50 %** der neudiagnostizierten RRMS-Patienten initial eine Therapie mit DMF erhalten.

Anzahl der Therapieabbrüche unter DMF

Die möglichen Therapieabbruchraten unter DMF werden anhand der Ergebnisse der Zulassungsstudien geschätzt. Bereinigt um die Abbruchgründe, die nur aufgrund der experimentellen Situation in randomisierten kontrollierten Studien vorkommen, ergab sich nach zwei Jahren Studiendauer in diesen Studien im Mittel eine Therapieabbruchrate in Höhe von 24 % (Tabelle 3-Y). Vereinfacht wird nachfolgend von einer Therapieabbruchrate für DMF in Höhe von **12 %** pro Jahr ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren und Annahmen, ergeben sich die in nachfolgenden Tabellen aufgeführten Patientenzahlen. Die Patientenzahlen stellen eine vereinfachte Schätzung dar, die sich auf das Ende des jeweiligen Jahres bezieht:

Versorgungsanteile von DMF im ersten Jahr der Verfügbarkeit (=„Jahr 1“)

Anzahl der RRMS-Patienten aus Prävalenz und Inzidenz⁵

Durch Multiplikation der Prävalenz- und Inzidenzangaben mit der Bevölkerungszahl ergibt sich die Anzahl der prävalenten sowie der neudiagnostizierten RRMS-Patienten⁶ (Tabelle 3-O, Tabelle 3-P).

Tabelle 3-O: Anzahl der RRMS-Patienten (Jahr 1)

Jahr	Bevölkerung	Prävalenz	RRMS-Patienten aus Prävalenz		
			Gesamtzahl	GKV-Patienten	GKV-Patienten mit RRMS
1	80.920.000	0,26 %	189.353 – 231.431	163.222 – 199.494	89.772 – 109.722

Quelle: Eigene Berechnung; Tabelle 3-I

Tabelle 3-P: Anzahl neudiagnostizierter RRMS-Patienten (Jahr 1)

Jahr	Bevölkerung	Inzidenz	RRMS-Patienten aus Inzidenz		
			Gesamtzahl	GKV-Patienten	Neudiagnostizierte GKV-Patienten mit RRMS
1	80.920.000	3,5 – 5/100.000	2.832 – 4.046	2.441 – 3.488	1.343 – 1.918

Quelle: Eigene Berechnung; Tabelle 3-I

⁵ Für die Berechnung werden nicht die konkreten Patientenzahlen des Morbi-RSA verwendet, sondern die Schätzung der Prävalenz anhand der Bevölkerungszahl, da sich der Morbi-RSA nur auf das Jahr 2012 bezieht.

⁶ Als „RRMS-Patienten“ werden in den nachfolgenden Abschnitten immer RRMS-Patienten in der GKV bezeichnet.

Anzahl der RRMS-Patienten, die DMF verordnet bekommen

Die Anzahl der RRMS-Patienten, die DMF erhalten, besteht aus

- denjenigen RRMS-Patienten, die ihre Firstlinetherapie (IFN β oder GA) abbrechen oder wechseln (Tabelle 3-Q) und anschließend DMF erhalten

Tabelle 3-Q: Anzahl RRMS-Patienten, die ihre Firstlinetherapie unter IFN β oder GA abbrechen oder wechseln

Jahr	GKV-Patienten mit RRMS	Anteil der RRMS-Patienten, die ihre Therapie abbrechen oder wechseln	Anzahl RRMS-Patienten, die ihre Therapie (IFN β oder GA) abbrechen oder wechseln	Anteil Therapieabbrucher oder -wechsler, die DMF erhalten	Anzahl DMF Patienten
1	89.772 – 109.722	35 %	31.420 – 38.403	50 %	15.710 – 19.202

- sowie den neu neudiagnostizierten RRMS-Patienten, die initial mit DMF behandelt werden (Tabelle 3-R).

Tabelle 3-R: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF erhalten (Jahr 1)

Jahr	Neudiagnostizierte RRMS-Patienten	Anteil neudiagnostizierte RRMS-Patienten, die DMF erhalten	Neudiagnostizierte RRMS-Patienten, die DMF erhalten
1	1.343 – 1.918 ⁷	50 %	672 – 959

Daraus ergibt sich im Jahr 1 eine Anzahl von 16.382– 20.161 DMF Patienten.

Anzahl der RRMS-Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben

Die DMF-Patienten ergeben sich somit aus den Therapieabbruchern und -wechslern von IFN und GA sowie den neudiagnostizierten RRMS-Patienten, die initial DMF erhalten. Werden hiervon noch diejenigen RRMS-Patienten abgezogen, die ihre DMF-Therapie wieder abbrechen (12 %), ergeben sich im ersten Jahr etwa 14.416– 17.742 RRMS-Patienten, die dauerhaft eine DMF-Therapie erhalten. Bezogen auf die Anzahl der RRMS-Patienten entspricht dies einem Versorgungsanteil in Höhe von ca. 16 % (Tabelle 3-S) im Jahr 1.

⁷ Für die Anzahl der Fälle aus dem Jahr 1 wird vereinfachend der gleiche Wert aus dem Vorjahr angenommen

Tabelle 3-S: Anzahl RRMS-Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben (Jahr 1)

Jahr	Summe der RRMS-Patienten, die DMF erhalten	Anteil RRMS-Patienten, die ihre DMF-Therapie abbrechen	RRMS-Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben	Anteil an der Versorgung aller RRMS-Patienten in der GKV
1	16.382– 20.161	12 %	14.416– 17.742	16 %

Anzahl der RRMS-Patienten, die DMF noch nicht verordnet bekommen

Es gibt dann immer auch RRMS-Patienten, die DMF nicht erhalten. Hierunter fallen alle RRMS-Patienten, die neudiagnostiziert sind und kein DMF erhalten oder die bereits mit einer alternativen RRMS-Therapie behandelt werden. Diese ergeben sich als Differenz aus allen RRMS-Patienten in den betrachteten Jahr und den RRMS-Patienten, die in den betrachteten Jahr DMF erhalten und die Therapie fortsetzen (Tabelle 3-T).

Tabelle 3-T: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF nicht erhalten (Jahr 1)

Jahr	Anzahl RRMS-Patienten, die DMF noch nicht erhalten
1	76.669 – 93.898

Versorgungsanteile von DMF in den FolgejahrenAnzahl der RRMS-Patienten aus Prävalenz und Inzidenz in den Folgejahren

Durch Multiplikation der Prävalenz- und Inzidenzangaben mit der Bevölkerungszahl ergibt sich die Anzahl der prävalenten sowie der neudiagnostizierten RRMS-Patienten im 2. und 3. Jahr nach der Markteinführung von Tecfidera® (=„Folgejahre“) (Tabelle 3-U, Tabelle 3-V).

Tabelle 3-U: Anzahl der Patienten (Folgejahre)

Jahr	Bevölkerung	Prävalenz	MS-Patienten aus Prävalenz		
			Gesamtzahl	GKV-Patienten	GKV-Patienten mit RRMS
2	80.772.000	0,26 %	189.006 – 231.008	162.924 – 199.129	89.608 – 109.521
3	80.616.000	0,26 %	188.641 – 230.562	162.609 – 198.744	89.435 – 109.309

Quelle: Eigene Berechnung; Tabelle 3-I

Tabelle 3-V: Anzahl der neudiagnostizierten Patienten (Folgejahre)

Jahr	Bevölkerung	Inzidenz	MS-Patienten aus Inzidenz		
			Gesamtzahl	GKV-Patienten	GKV-Patienten mit RRMS
2	80.772.000	3,5 – 5/100.000	2.827 – 4.039	2.437 – 3.481	1.340 – 1.915
3	80.616.000	3,5 – 5/100.000	2.822 – 4.031	2.432 – 3.475	1.338 – 1.911

Quelle: Eigene Berechnung; Tabelle 3-I

Anzahl der RRMS-Patienten, die DMF in den Folgejahren verordnet bekommen

Die Anzahl der RRMS-Patienten, die in den Folgejahren DMF erhalten, besteht zunächst aus denjenigen RRMS-Patienten, die im Vorjahr kein DMF erhalten haben (Tabelle 3-T). Sie wechseln oder brechen ihre Firstlinetherapie mit einem IFN β oder GA ab und erhalten anschließend DMF. Hinzu kommen die neudiagnostizierten RRMS-Patienten, die initial mit DMF behandelt werden (Tabelle 3-W).

Tabelle 3-W: Anzahl RRMS-Patienten, die DMF erhalten (Folgejahre)

Jahr	Therapieabbrecher und -wechsler, die DMF erhalten	Neudiagnostizierte RRMS-Patienten, die DMF erhalten	Summe der RRMS-Patienten, die DMF erhalten	Summe der RRMS-Patienten, die eine Therapie mit DMF fortsetzen	Summe der RRMS-Patienten, die nicht mit DMF behandelt werden
2	13.417 ^b – 16.432	670 ^c – 958	14.087 – 17.390	12.397 – 15.303	78.551 – 96.133
3	13.746 – 16.823	669 – 956	14.415 – 17.779	12.685 – 15.645	78.088 – 95.575

Quelle: Eigene Berechnung

^b Berechnet als

$76.669 * 0,35 * 0,5$	[RRMS-Patienten, die im Vorjahr DMF nicht erhalten haben, für dieses Jahr potenziell in Frage kamen und nun ihre Therapie (mit einem IFN β oder GA) abbrechen oder wechseln]
= 13.417	

^c Berechnet als

$1.340 * 0,50$	[neudiagnostizierte RRMS-Patienten, die initial DMF erhalten]
= 670	

Dies gilt auch für die darauffolgenden Jahre: Es werden Patienten, die auf IFN- β und GA eingestellt waren, ihre Therapie wechseln, außerdem wird ein Teil der neudiagnostizierten Patienten DMF erhalten. Gleichzeitig werden auch Patienten ihre DMF-Therapie wieder abbrechen.

Versorgungsanteile für DMF

In der Gesamtsicht sind in drei Jahren kumuliert etwa 38.270 – 47.363 RMMS-Patienten zu erwarten, die eine DMF-Therapie erhalten. Dies entspricht einem jährlichen Versorgungsanteil an allen RMMS-Patienten in Höhe von durchschnittlich 14 % (Tabelle 3-X).

Tabelle 3-X: Anzahl Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben

Jahr	Summe der Patienten, die DMF erhalten	Patienten, die ihre DMF-Therapie nach einem Jahr abbrechen (12 %)	Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben (88 %)	Kumulierte Anzahl Patienten, die auf ihrer DMF-Therapie verbleiben	Anteil der DMF-Patienten an allen RRMS Patienten pro Jahr
1	16.382– 20.161	1.966 – 2.419	14.416– 17.742	14.416– 17.742	16%
2	14.087– 17.390	1.690– 2087	12.397 – 15.303	26.813 – 33.045	14 %
3	14.415 – 17.779	1.730 – 2.134	12.685 – 15.645	39.498 – 48.690	14 %

Quelle: Eigene Berechnung

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile“ Kontraindikation für eine Behandlung mit DMF [1]. Zu den in Abschnitt 6.1. der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug

- Mikrokristalline Cellulose
- Croscarmellose-Natrium
- Talkum
- Hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Triethylcitrat
- Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
- Simeticon
- Natriumdodecylsulfat
- Polysorbat 80

Kapselhülle

- Gelatine

- Titandioxid (E171)
- Brillantblau FCF (E133)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Schwarze Drucktinte

- Schellack
- Kaliumhydroxid
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

Therapieabbruchraten

Die Rate an Therapieabbrüchen wird den Ergebnissen der Zulassungsstudien von DMF für die Dosierung 240 mg, 2 mal täglich entnommen [8] (siehe dazu auch Modul 4) und ist in Tabelle 3-Y dargestellt.

Nicht betrachtet werden dabei die folgenden Therapieabbrecher:

- Patienten, die nicht wiedergekommen sind („Lost-to-follow-up“)
- Patienten, die ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben („Consent withdrawn“)
- Patienten, die die Therapie nach Entscheidung des Studienleiters abgebrochen haben („Investigator decision“)

Diese Gründe für einen Therapieabbruch bestehen aufgrund der experimentellen Situation in randomisierten kontrollierten Studien und kommen im Behandlungsalltag nicht vor.

Die folgenden, in den Studienberichten von DMF [8] genannten, Gründe für einen Therapieabbruch werden hier als relevant erachtet: Schub, Behinderungsprogression, unerwünschtes Ereignis, Non-Compliance des Patienten, Tod, andere Gründe.

Tabelle 3-Y: Therapieabbruchraten in den Zulassungsstudien für DMF, 240 mg, 2 mal täglich

Patienten / Abbruchgründe	DEFINE-Studie				CONFIRM-Studie			
	DMF		Plazebo		DMF		Plazebo	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Randomisiert	411		410		362		363	
Studienmedikation erhalten	410	100 %	408	100 %	359	100 %	363	100 %
Therapieabbruch gesamt	126	31 %	143	35 %	106	30 %	129	36 %
davon relevante Abbruch- Gründe	95	23 %	98	24 %	87	24 %	105	29 %

Quelle: [8]; DEFINE=Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN rElapsing-remitting MS; CONFIRM=Comparator and aN Oral Fumarate In RRMS

Patientenpräferenzen

Eine internationale Studie zu Patientenpräferenzen bei MS berichtete, dass die bevorzugte Eigenschaft eines MS-Therapeutikums aus Patientenperspektive eine Tablette zur oralen Einnahme war. Die orale Applikation wurde gegenüber einer Injektion bevorzugt [9].

Eine umfassende Bewertung verschiedener Behandlungsmöglichkeiten erfordert die Berücksichtigung der Perspektive des Patienten auf praktische Aspekte der täglichen Handhabung von Medikamenten, um seine Bedürfnisse zu identifizieren und die Lebensqualität durch verbraucher-freundlichere Medikamente zu verbessern. In den allgemeinen Methoden des IQWiG [10] wird bestätigt, dass bei der Bewertung neben den patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, der interventions- und entwicklungsbezogene Aufwand sowie die Zufriedenheit der Patienten und Patientinnen mit der Behandlung berücksichtigt werden sollen. Die Präferenzen von durch schubförmig remittierende MS betroffenen Patienten wurden hinsichtlich unterschiedlicher Eigenschaften verlaufsmodifizierender Medikation mithilfe eines sog. „Discrete Choice Experiments“ (DCE) mit „Best-Worst Scaling“ (BWS) in einer repräsentativen Stichprobe untersucht. Die Studie war durch neu entwickelte verlaufsmodifizierende Medikamente mit alternativen, d.h. oralen Verabreichungsformen angeregt worden. Die Verabreichungsform (subkutane/intramuskuläre Injektion, Tablette) wurde mit anderen Dimensionen kombiniert, auf denen sich typische verlaufsmodifizierende Medikamente der ersten Wahl unterscheiden (d.h. Häufigkeit der Einnahme, Überwachung, lokale und systemische Nebenwirkungen) und die Patienten wurden gebeten, die beste und die schlechteste aus drei gleichzeitig präsentierten hypothetischen Alternativen auszuwählen (Case 3 Design). Dies entsprach der Simulation einer realistischen Entscheidungssituation zwischen unterschiedlichen multi-attributen Behandlungsmöglichkeiten. Die Verabreichungsform hatte den stärksten Einfluss auf die Wahl der Patienten, wobei orale Einnahme am meisten präferiert und Injektion häufiger abgelehnt wurde. Diese Befunde zeigen, dass orale Medikamente besser den Präferenzen von Patienten mit schubförmig-remittierender MS entsprechen. Ungefähr 90 Prozent der Stichprobe gaben an, irgendwann in

ihrer Behandlungsgeschichte parenteral zu verabreichende verlaufsmodifizierende Medikamente erhalten zu haben, mit etwa 17 Prozent, die aufgehört hatten, diese zu nehmen, und immer noch 65 Prozent, die ihr gegenwärtiges Medikament auf diesem Wege erhielten. Allerdings hatte die Häufigkeit der Verabreichung die zweitstärkste Bedeutung für die Präferenzen der Patienten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei dieser Erhebung die Wirksamkeit nicht berücksichtigt wurde, es wurde mit der Annahme gearbeitet, dass eine hohe Wirksamkeit die wichtigste Eigenschaft eines Medikamentes ist. [11]

Die anwenderfreundliche orale Applikation von DMF könnte somit zu einer besseren Therapieadhärenz führen [12; 13].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die MS ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft ambulant betreut wird. DMF ist ein Arzneimittel, das oral vom Patienten zu Hause eingenommen wird. Da keine besondere stationäre Überwachung für die Einnahme von DMF gefordert ist, kann die Versorgung von RRMS-Patienten mit DMF ambulant erfolgen. Somit ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

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.

Ausgehend von den in Abschnitt 3.3.6 gemachten Schätzungen zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen, ergeben sich für DMF die in

Tabelle 3-Z dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das Jahr 2014 und basieren auf den Preisen von Januar 2014. Die Werte der Jahrestherapiekosten entstammen Tabelle 3-10, die zugrunde gelegten Patientenzahlen Tabelle 3-I und die zu erwartende Patientenzahl Tabelle 3-X.

Tabelle 3-Z: Jahrestherapiekosten von DMF unter zu erwartenden Versorgungsanteilen im Jahr 2014

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zielpopulation (alle RRMS-Patienten; Schätzung für 2014*)	zu erwartende Patientenzahl	zu erwartender Versorgungsanteil innerhalb der Basistherapeutika	Jahrestherapiekosten unter zu erwartender Patientenzahl
DMF					
Tecfidera 240mg (PZN**:04870548; 56 Stück)	26.956,70 €	87.771 – 107.275	14.416– 17.742	16 %	388.607.787,20 – 478.265.771,40

*basierend auf den Morbi-RSA Daten des Jahres 2012

**PZN=Pharmazentralnummer

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben wurden den entsprechenden Fachinformationen der Arzneimittel entnommen [1; 2].

Die DDDs wurden dem ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)-Index des DIMDI entnommen[3].

Die den Berechnungen zu Grunde gelegten Preise und Festbeträge wurden der Lauer-Taxe [4]bzw. dem DIMDI [3] und dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [6] entnommen.

Weiterhin wurden Publikationen aus Fachzeitschriften herangezogen [9; 12; 13; 7]

Die Therapieabbruchraten wurden den Studienberichten der Zulassungsstudien von DMF entnommen [8].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Biogen Idec Limited 2014. Fachinformation Tecfidera[®] 120 mg/240 mg (Stand 01.2014) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
2. Merck Serono Europe Limited. 2013. Fachinformation Rebif[®] 44 Mikrogramm (Stand Februar 2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 12.04.2013].
3. DIMDI. 2013. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Available: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf?action=Ich_akzeptiere [Accessed 17.01.2014].
4. Lauer-Fischer GmbH 2014. Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2014).
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Available: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf [Accessed 15.01.2014].
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen Available: http://www.kbv.de/EBM_Gesamt_1Q2014.pdf [Accessed 08.01.2014].
7. Reynolds, M. W., Stephen, R., Seaman, C. & Rajagopalan, K. 2010. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*, 26, 663-74.
8. Biogen Idec Limited 2012. Clinical Study Report, Study Number: 109MS302, A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.
9. Gustavsson, A., Karampampa, K., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Patient Preferences for Multiple Sclerosis treatments: TRIBUNE STUDY. *26th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers*. San Diego, California: Delaware Media Group.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013.
11. Biogen Idec Limited 2013. Patient Preferences in the Choice of Disease Modifying Drugs for Multiple Sclerosis as revealed by a Discrete Choice Experiment with Best-Worst Scaling (data on file).
12. Fox, E. J. 2010. Emerging oral agents for multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 16, S219-26.
13. Markowitz, C. E. 2010. The current landscape and unmet needs in multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 16, S211-8.

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.

In der Fach- und Gebrauchsinformation von DMF [1] wird folgende Anforderung hinsichtlich der Qualifikation der Ärzte für eine qualitätsgesicherte Anwendung genannt:

„Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt.“

Weitere Anforderungen an die Diagnostik und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer sind nicht genannt. Es sind keine kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation von DMF [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen wird die Dosierung auf die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich erhöht.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.

Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Ältere Patienten

Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 55 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Tecfidera bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder gekaut werden, da der magensaftresistente Überzug der Mikrotableten eine Reizung des Darms verhindert.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blut-/Laboruntersuchungen

Tecfidera kann die Lymphozytenzahl vermindern (siehe Abschnitt 4.8). Tecfidera wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild (d.h. innerhalb der letzten 6 Monate) vorliegen. Eine Beurteilung des großen Blutbilds wird auch nach 6 Monaten der Behandlung empfohlen,

sowie danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert.

In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert.

Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegefühl

In klinischen Studien berichteten 34% der Patienten unter Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt.

In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Tecfidera schwerwiegende Hitzegefühlssymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen handelte. Diese Ereignisse waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegefühlssymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60% versus 58%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Es wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen $<0,8 \times 10^9/l$ bzw. $0,5 \times 10^9/l$ keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen beobachtet. Während der Behandlung mit Tecfidera verminderten sich in den placebokontrollierten MS-Studien die mittleren Lymphozytenzahlen um ungefähr 30% ab Ausgangswert in Jahr 1 und erreichten dann ein Plateau (siehe Abschnitt 4.8). Die mittleren Lymphozytenzahlen blieben im Normalbereich. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion ist ein Aussetzen der Tecfidera-Behandlung in Erwägung zu ziehen und Nutzen und Risiken sind vor Wiederaufnahme der Therapie zu überprüfen. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind

anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) aufnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tecfidera wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.

Impfungen während der Behandlung mit Tecfidera wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Tecfidera die Wirksamkeit von Impfstoffen vermindert. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Tecfidera nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen der Nutzen dieses potentielle Risiko gegenüber dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwiegt.

Während der Behandlung mit Tecfidera sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungsrisiken wurden in *in vitro* CYP-Inhibitions- und Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (ein Primärmetabolit des Dimethylfumarats) nicht festgestellt.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatirameracetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht.

Eine Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor Tecfidera über 4 Tage, veränderte das pharmakokinetische Profil von Tecfidera nicht und reduzierte in einer Studie mit gesunden Probanden das Auftreten und den Schweregrad des Hitzegefühls. Eine langfristige Anwendung von Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Hitzegefühl wird jedoch nicht empfohlen. Die mit einer Acetylsalicylsäuretherapie verbundenen möglichen Risiken sollten vor der gleichzeitigen Anwendung von Tecfidera überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, NSAIDs oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter Tecfidera erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Tecfidera nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen unverdünnter hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30% Vol. Alkohol) kann zu erhöhten Auflösungsraten von Tecfidera führen und so die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen.

In vitro CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. *In vivo* Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt. Obwohl eine Wechselwirkung nicht erwartet wird, sollten nicht-hormonelle Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Tecfidera erwogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tecfidera verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Tecfidera auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass Dimethylfumarat mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Basierend auf den Analysis of Variance (ANOVA) Ergebnissen, ist das Körpergewicht bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) die Hauptkovariate der Exposition (nach C_{max} und AUC), wirkte sich aber nicht auf die Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter aus, die in klinischen Studien beurteilt wurden.

Geschlecht und Alter hatten keine klinische signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Dimethylfumarat. Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Da der Weg über die Nieren ein sekundärer Eliminationsweg für Dimethylfumarat ist, über den weniger als 16% der verabreichten Dosis ausgeschieden wird, wurde keine Untersuchung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Leberfunktionsstörungen

Da Dimethylfumarat und Monomethylfumarat durch Esterasen ohne Beteiligung des CYP450-Systems verstoffwechselt werden, wurde eine Beurteilung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht durchgeführt.

Dauer der Haltbarkeit

120 mg magensaftresistente Hartkapseln: 4 Jahre

240 mg magensaftresistente Hartkapseln: 2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Die Blisterpackungen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Weitere ausführliche Informationen sind der vollständigen beigelegten Fachinformation von DMF zu entnehmen [1].

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch: Bei DMF handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I EPAR: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Anhang IIc: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) liegt im EPAR nicht vor [2].

Aus Gründen der Vollständigkeit werden nachfolgend stattdessen die Angaben aus Anhang II B-D wiedergegeben:

„B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR (Periodic Safety Update Report⁸) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.“[1]

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im Folgenden findet sich eine Übersetzung der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans, die um die relevanten Angaben aus der Fachinformation von DMF ergänzt wurde:

⁸ PSUR = regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln

Tabelle 3-AA: Zusammenfassung des EU-Risikomanagement-Plans

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Erniedrigte Leukozyten- und Lymphozytenzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz - aktivitäten, einschließlich kumulierter Analysen in Periodic Safety Update Reports (PSURs) • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 • Immundefunktionsstudie 109MS307 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera kann die Lymphozytenzahl vermindern. Tecfidera wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild (d.h. innerhalb der letzten 6 Monate) vorliegen. Eine Beurteilung des großen Blutbilds wird auch nach 6 Monaten der Behandlung empfohlen, sowie danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert. • In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (>98%) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30% des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen $<0,5 \times 10^9/l$ wurden bei $<1\%$ der mit Placebo behandelten Patienten und 6% der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Lymphozytenzahlen $<0,2 \times 10^9/l$ wurde bei einem Patienten unter Tecfidera und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet. Die Häufigkeit von Infektionen (58% versus 60%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) war bei Placebo- und Tecfidera-Patienten vergleichbar. Eine erhöhte Inzidenz von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von $<0,8 \times 10^9/l$ bzw. $<0,5 \times 10^9/l$ nicht beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung der

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.
Hitzegefühl (Flushing)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz - aktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 • Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie 109HV321 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden. • Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern. • In klinischen Studien berichteten 34% der Patienten unter Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. • In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Tecfidera schwerwiegende Hitzegefühlssymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen handelte. Diese Ereignisse waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegefühlssymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein. • Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Tecfidera behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz >1%) führten, waren Hitzegefühl (3%) und gastrointestinale Ereignisse (4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34% versus 4%) und Hitzewallungen (7% versus 2%) erhöht. Als Hitzegefühl (Flushing) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3% der Patienten unter Tecfidera die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1% der Patienten unter Tecfidera.

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Gastrointestinale Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 • Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie 109HV321 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden. • Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern. • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. • Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Tecfidera behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz $>1\%$) führten, waren Hitzegefühl (3%) und gastrointestinale Ereignisse (4%). • Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14% versus 10%], Übelkeit [12% versus 9%], Schmerzen im

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>Oberbauch [10% versus 6%], Abdominalschmerz [9% versus 4%], Erbrechen [8% versus 5%] und Dyspepsie [5% versus 3%]) war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4%) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1% der Patienten unter Tecfidera beobachtet.</p>
Proteinurie	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet. Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert. • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. • In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera (9%)

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7%) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nierenversagen. Eine Urinanalyse ergab, dass der Prozentsatz der Patienten mit Proteinwerten von 1+ oder höher bei Tecfidera (43%) und bei mit Placebo behandelten Patienten (40%) vergleichbar war. Normalerweise waren die Laborbefunde der Proteinurie nicht progressiv. Im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten wurde bei Patienten unter Tecfidera eine erhöhte geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) beobachtet, einschließlich der Patienten mit 2 aufeinander folgenden Proteinurie-Ereignissen ($\geq 1+$).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beschleunigte Berichterstattung über alle opportunistischen Infektionen • Gezielte Verlaufskontrolle aller schwerwiegenden Infektionen • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera kann die Lymphozytenzahl vermindern. Tecfidera wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. • Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild (d.h. innerhalb der letzten 6 Monate) vorliegen. Eine Beurteilung des großen Blutbilds wird auch nach 6 Monaten der Behandlung empfohlen, sowie danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert. • In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60% versus 58%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Es wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen $< 0,8 \times 10^9/l$ bzw.

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>0,5 x 10⁹/l keine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Infektionen beobachtet. Während der Behandlung mit Tecfidera verminderten sich in den placebokontrollierten MS-Studien die mittleren Lymphozytenzahlen um ungefähr 30% ab Baseline Ausgangswert in Jahr 1 und erreichten dann ein Plateau. Die mittleren Lymphoeukozytenzahlen blieben im Normalbereich. Entwickelt ein Patient eine schwerwiegende Infektion ist ein Aussetzen der Tecfidera-Behandlung in Erwägung zu ziehen und Nutzen und Risiken sind vor Wiederaufnahme der Therapie zu überprüfen. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) aufnehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (>98%) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30% des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen <0,5 x 10⁹/l wurden bei <1% der mit Placebo behandelten Patienten und 6% der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Lymphozytenzahlen <0,2 x 10⁹/l wurde bei einem Patienten unter Tecfidera und bei keinen keinem Patienten unter Placebo beobachtet. Die Häufigkeit von Infektionen (58% versus 60%) und schwerwiegenden Infektionen (2% versus 2%) war bei Placebo- und Tecfidera-Patienten vergleichbar. Eine erhöhte Inzidenz von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen wurde bei Patienten mit Lymphozytenzahlen von <0,8 x 10⁹/l bzw. <0,5 x 10⁹/l nicht beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung der

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.
Malignome	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Gezielte Verlaufskontrolle aller Malignome • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im Abschnitt zu präklinischen Daten zur Sicherheit der Fachinformation [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien zur Karzinogenität von Dimethylfumarat wurden an Mäusen und Ratten über einen Zeitraum bis zu 2 Jahren durchgeführt. Dimethylfumarat wurde oral mit Dosen von 25, 75, 200 und 400 mg/kg/Tag bei Mäusen und mit Dosen von 25, 50, 100 und 150 mg/kg/Tag bei Ratten verabreicht. Bei Mäusen stieg die Häufigkeit von Nierentubulustumoren bei 75 mg/kg/Tag bei einer Exposition (AUC) äquivalent zur für den Menschen empfohlenen Dosis. Bei Ratten stieg die Häufigkeit von Nierentubulustumoren bei 100 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die ungefähr der dreifachen für den Menschen empfohlenen Dosis entsprach. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für das Risiko für den Menschen nicht bekannt. • Die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen und Karzinomen im nichtglandulären Magen (Vormagen) war bei Mäusen bei äquivalenter Exposition zur für den Menschen empfohlenen Dosis und bei Ratten bei Exposition unter der für den Menschen empfohlenen Dosis erhöht (basierend auf AUC). Der Vormagen von Nagetieren hat kein Pendant beim Menschen.
Renale tubuläre Funktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Gezielte Verlaufskontrolle aller die Niere betreffenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse • Beobachtungsstudie 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet. Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>109MS401</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 • Monitoring in den zukünftigen relevanten klinischen Studien 	<p>Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate nach Behandlungsende und wenn klinisch indiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. • In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera (9%) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (7%) die Häufigkeit einer Proteinurie erhöht. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei Nieren und Harnwegen war bei Tecfidera- und Placebo-Patienten vergleichbar. Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nierenversagen. Eine Urinanalyse ergab, dass der Prozentsatz der Patienten mit Proteinwerten von 1+ oder höher bei Tecfidera (43%) und bei mit Placebo behandelten Patienten (40%) vergleichbar war. Normalerweise waren die Laborbefunde der Proteinurie nicht progressiv. Im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten wurde bei Patienten unter Tecfidera eine erhöhte geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) beobachtet, einschließlich der Patienten mit 2 aufeinander folgenden Proteinurie-Ereignissen ($\geq 1+$). • • Nach wiederholter oraler Verabreichung von Dimethylfumarat wurden bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen Nierenveränderungen beobachtet. Bei allen Spezies wurde eine Regeneration der Nierentubuli-Epithelien beobachtet, was auf eine Schädigung hinweist. Bei Ratten mit einer lebenslangen Dosierung (2-Jahres-Studie) wurde eine Hyperplasie der Nierentubuli beobachtet. Kortikale Atrophie wurde bei Hunden und Affen beobachtet; Einzelzellnekrose und interstitielle Fibrose wurden bei Affen

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>beobachtet, die 12 Monate lang eine tägliche orale Dosis Dimethylfumarat der 6-fachen empfohlenen Dosis auf der Grundlage von AUC erhalten hatten. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist für den Menschen nicht bekannt.</p>
Funktionsstörungen der Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Gezielte Verlaufskontrolle aller die Leber betreffenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse • Beobachtungsstudie 109MS401 • Sicherheits-Extensionstudie 109MS303 • Monitoring in den zukünftigen relevanten klinischen Studien 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet. Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate nach Behandlungsende und wenn klinisch indiziert. • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. • In placebokontrollierten Studien wurden erhöhte Werte der hepatischen Transaminasen beobachtet. Der Großteil der Patienten mit erhöhten Werten wies hepatische Transaminasen auf, die <fast dem 3-fachen der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) entsprach. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase ≥ 3-fach des ULN wurden jeweils bei 5% bzw. 2% der Patienten unter Placebo und 6% bzw. 2% der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Es gab keine erhöhten

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>Transaminase-Werte \geq dem 3-fachen ULN mit gleichzeitig erhöhten Werten des Gesamtbilirubins über dem 2-fachen ULN. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei unter 1% und waren bei Patienten unter Tecfidera oder Placebo vergleichbar.</p>
Ketonurie	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im Abschnitt zu Nebenwirkungen der Fachinformationen [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Patienten unter Tecfidera (45%) höher verglichen mit Placebo-Patienten (10%). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.
Schwangerschaftereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Analysen der Schwangerschaften in klinischen Studien, Beobachtungsstudie, Monitoring der spontan auftretenden Ereignisse • Schwangerschaftsregister in Studie 109MS402 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. • Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei männlichen Ratten von 75, 250 und 375 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit hatte bis zur höchsten getesteten Dosis (mindestens das Zweifache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage) keine Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit. Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei weiblichen Ratten von 25, 100 und 250 mg/kg/Tag vor und während der Paarungszeit und bis zum Tag 7 der

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>Gestation führte zu einer Verminderung der Anzahl der Brunstzyklen per 14 Tage und Erhöhung der Anzahl der Tiere mit verlängertem Diöstrus bei der höchsten getesteten Dosis (das Elffache der empfohlenen Dosis auf AUC-Grundlage). Diese Veränderungen wirkten sich jedoch nicht auf die Fertilität oder die Anzahl der erzeugten lebensfähigen Föten aus.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
Ausmaß des Off-Label-Gebrauchs bei anderen Indikationen außer schubförmiger MS (insb. bei Psoriasis)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Arzneimittelverwendungsstudie 109MS409 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet. • Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt.
Wichtige potenzielle Wechselwirkungen		
Nephrotoxische Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich kumulierter Analysen in Periodic Safety Updates (PSUs) • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Sektionen der Fachinformation [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, NSAIDs oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter Tecfidera erhöhen.
Orale Kontrazeptiva	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten • <i>In vivo</i> - Wechselwirkungsstudie 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i> CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. <i>In vivo</i> Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt. Obwohl eine Wechselwirkung nicht erwartet wird, sollten nicht-hormonelle Verhütungsmethoden bei während der

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		Behandlung mit Tecfidera erwogen werden.
Wichtige fehlenden Informationen		
Sicherheitsprofil für Patienten im Alter von 55 Jahren und älter	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]: <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 55 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren. Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.
Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Klinische Studie (Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren) • Beobachtungsstudie 109MS401 • Arzneimittelverwendungsstudie 109MS409 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]: <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Tecfidera bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren.
Sicherheitsprofil für Patienten mit schwerwiegender Behinderung (EDSS-Wert > 6,5)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten • Beobachtungsstudie 109MS401 	Derzeit wird keine spezifische Aktivität zur Risikominimierung empfohlen.
Sicherheitsprofil für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]: <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich. • Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>Vorsicht angezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet. Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate nach Behandlungsende und wenn klinisch indiziert. • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.
Sicherheitsprofil für Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs) • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt. • In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte bei Patienten unter Tecfidera beobachtet. Die klinischen Bedeutungen dieser Veränderungen sind nicht bekannt. Eine Analyse der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urinanalyse) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) wird vor Behandlungsbeginn empfohlen, nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate nach Behandlungsende und wenn klinisch indiziert. • Tecfidera wurde bei Patienten mit

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.</p>
<p>Sicherheitsprofil für Patienten mit schwerwiegenden, aktiven, gastrointestinalen Erkrankungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten. • Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Tecfidera behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz $>1\%$) führten, waren Hitzegefühl (3%) und gastrointestinale Ereignisse (4%). Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14% versus 10%], Übelkeit [12% versus 9%], Schmerzen im Oberbauch [10% versus 6%], Abdominalschmerz [9% versus 4%], Erbrechen [8% versus 5%] und Dyspepsie [5% versus 3%]) war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		<p>auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4%) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1% der Patienten unter Tecfidera beobachtet.</p>
<p>Potenzielle Wechselwirkungen mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien bei gleichzeitiger Anwendung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tecfidera wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.
<p>Sicherheitsprofil für Patienten, die gleichzeitig mit anderen MS-Arzneimitteln behandelt werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatirameracetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht. • In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.
<p>Impfungen während der Behandlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich kumulierter Analysen in PSURs • Immunfunktionsstudie 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impfungen während der Behandlung mit Tecfidera wurden nicht untersucht.

Sicherheitsaspekt	Empfohlene Pharmakovigilanzaktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
	109MS307	<p>Es ist nicht bekannt, ob eine Behandlung mit Tecfidera die Wirksamkeit von Impfstoffen vermindert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Tecfidera nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potentielle Risiko gegenüber dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwiegt.
Gastrointestinales Sicherheitsprofil bei Patienten, die hochprozentige alkoholische Getränke konsumieren	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten • Beobachtungsstudie 109MS401 	<p>Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken im entsprechenden Abschnitt der Fachinformationen [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Tecfidera nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen unverdünnter hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30% Vol. Alkohol) kann zu erhöhten Auflösungsraten von Tecfidera führen und so die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen.

Quelle: [3; 1]

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, dem EPAR oder dem Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt. [1; 3]

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben dieses Abschnittes entstammen der Fachinformation von DMF [1], dem EPAR [3] und dem Risk Management Plan [3]. Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Biogen Idec Limited 2014. Fachinformation Tecfidera[®] 120 mg/240 mg (Stand 01.2014) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
2. Biogen Idec Limited 2014. European Public Assessment Report.
3. Biogen Idec Limited 2013. Risk Management Plan (Safety Specification, Pharmacovigilance Plan and Risk Minimisation Plan), March 2013 (Version 5).