

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teriflunomid (AUBAGIO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Pyrimidinbedarf und Wirkmechanismus von Teriflunomid.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDP	Cytidindiphosphat
CTP	Cytidintriphosphat
DHODH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
EAE	experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
MS	Multiple Sklerose
OXPPOS	Oxidative Phosphorylierung
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
UTP	Uridintriphosphat
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teriflunomid
Handelsname:	AUBAGIO®
ATC-Code:	L04AA31
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN: 03118096	EU/1/13/838/002	14 mg	28 Filmtabletten
PZN: 03118162	EU/1/13/838/003	14 mg	84 Filmtabletten
Derzeit noch nicht verfügbar ^a	EU/1/13/838/006	7 mg	28 Filmtabletten
<p>a: Da sich Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Liste gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.</p> <p>PZN: Pharmazentralnummer</p>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund

Teriflunomid ist ein oral applizierter Wirkstoff zur krankheitsmodifizierenden Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wobei die Entzündungsreaktion durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst wird. Dabei passieren autoreaktive Zellen des spezifischen (T- und B-Lymphozyten) und des unspezifischen Immunsystems (z. B. Makrophagen) die Blut-Hirn-Schranke und können dort die Oligodendrozyten angreifen, welche als Myelinscheide die Nervenfasern des ZNS in Gehirn und Rückenmark umhüllen. (1). Die krankheitsmodifizierende Therapie der MS ist herausfordernd, da sie einerseits die durch die Erkrankung ausgelöste unerwünschte Immunantwort begrenzen und andererseits minimale negative Auswirkungen auf die normale, protektive Immunantwort haben soll (2).

Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid und ist aufgrund seiner immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt (3). Die Hauptwirkung besteht in der selektiven, reversiblen Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) im niedrigen mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 1,3 \mu M$) (4). Diese inhibitorische Wirkung von Teriflunomid konnte in diversen präklinischen Studien in vitro gezeigt werden (2, 5, 6). Die DHODH ist für die De-novo-Pyrimidinsynthese erforderlich. Infolgedessen blockiert Teriflunomid die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren (3).

Primärer Wirkmechanismus: Hemmung der Proliferation sich teilender Zellen durch Inhibition der DHODH

Das Enzym DHODH ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert und katalysiert dort den vierten Schritt der De-novo-Pyrimidinsynthese (7). Das in diesem Prozess gewonnene Pyrimidin wird insbesondere zur DNA-Synthese in der S-Phase der Zellteilung hoch proliferativer Zelltypen, wozu stimulierte Lymphozyten wie z. B. autoreaktive T- und B-Zellen gezählt werden, benötigt (Abbildung 2-1) (2).

Teriflunomid hemmt die DHODH und bewirkt somit eine Verminderung der De-novo-Pyrimidinsynthese. Der dadurch ausgelöste zytostatische Effekt auf hoch proliferative Zelltypen verringert folglich die Anzahl autoreaktiver T- und B-Zellen in der Peripherie wodurch weniger dieser Zellen in das ZNS einwandern. Durch die Reduktion der T- und B-Zellen im ZNS wird die mit der MS einhergehende Schädigung der Myelinscheiden und die folgende Entzündungsreaktion verhindert oder zumindest eingedämmt (2, 8, 9). Nicht stimulierte, ruhende Lymphozyten und nichtlymphoide Zellen können sich durch homöostatische Proliferation teilen und sind damit nicht auf die De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen. Sie recyceln Pyrimidin über den sogenannten Salvage-Pathway aus DNA- und RNA-Bruchstücken und sind damit unabhängig von der DHODH-Funktion. Dementsprechend werden sie von Teriflunomid nicht oder kaum beeinflusst. Die homöostatische Proliferation von Lymphozyten sowie die reguläre, protektive Immunantwort bleiben erhalten, was in mehreren klinischen Studien bestätigt wurde (Abbildung 2-1) (2, 8-12).

Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus von Teriflunomid auf T-Zellen zeigen, dass die Hemmung der DHODH nicht zu einer generellen Unterdrückung der T-Zellproliferation führt. Stattdessen verursacht die Hemmung bestimmter hochaffiner T-Zell-Klone eine selektive Veränderung in der Zusammensetzung der T-Zell-Subpopulationen sowie eine Verringerung der Diversität des T-Zell-Rezeptorrepertoires (7, 8, 13). Speziell die Vermehrung von Typ-1-T-Helferzellen wird unterbunden, die absolute Zahl von Typ-2- oder Typ-17-T-Helferzellen bleibt jedoch unbeeinflusst. Als Grund hierfür wird eine spezifische Elimination von autoreaktiven T-Zell-Klonen vermutet (7). Der postulierte zugrundeliegende Mechanismus für diese selektive antiproliferative Wirkung ist, dass die DHODH-Blockade bei aktivierten T-Zellen funktionell den Komplex III der Atmungskette inhibiert. Dies wirkt sich auf die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) und die aerobe Glykolyse aus, so dass der, für die Zellaktivierung notwendige, Energiestoffwechsel blockiert wird. Hochaffine T-Zellen sind während der frühen Aktivierungsphase besonders stark auf die OXPHOS angewiesen. In Bezug auf die Behandlung der RRMS ist dies besonders interessant, da während eines akuten MS-Schubes der Metabolismus der T-Zellen eine erhöhte OXPHOS- und Glykolyseaktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollzellen aufweist. In vitro konnte durch die Zugabe von Teriflunomid die metabolische Aktivität der T-Zellen wieder reduziert werden (7).

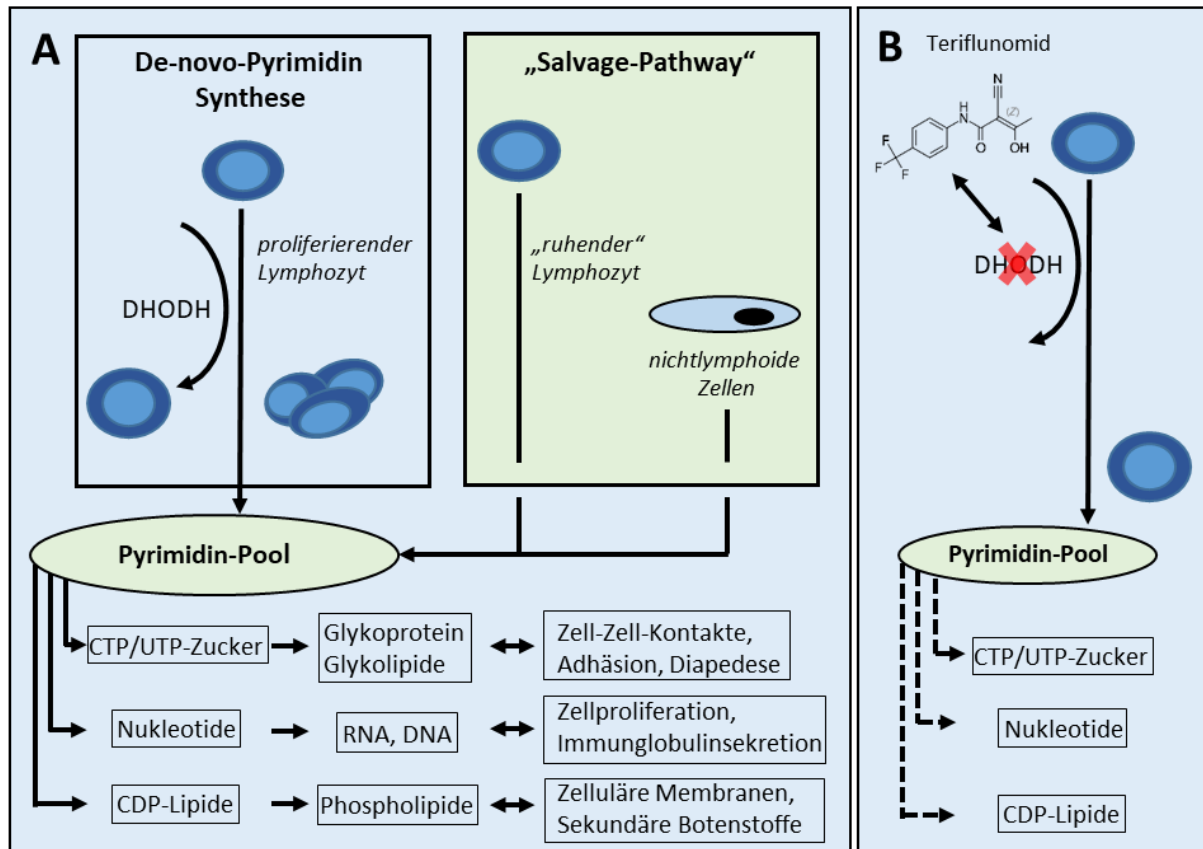


Abbildung 2-1: Pyrimidinbedarf und Wirkmechanismus von Teriflunomid

A Während nichtaktive „ruhende“ Lymphozyten bzw. nicht-lymphoide Zellen ihren Bedarf an Pyrimidin über den sog. „Salvage-Pathway“ decken, benötigen aktivierte, proliferierende Lymphozyten einen höheren Bedarf an Pyrimidin, der durch eine enzymatische De-novo-Synthese gedeckt wird. Das dafür notwendige Enzym ist die sog. Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Pyrimidin ist, insbesondere bei aktivierten Lymphozyten wichtig für verschiedene Funktionen wie Zellproliferation, Zelladhäsion und die Produktion verschiedener Botenstoffe.

B Teriflunomid blockiert selektiv die Funktion der DHODH und damit die De-novo-Synthese von Pyrimidin, was zu einer Einschränkung der Funktion proliferierender Lymphozyten führt.

CDP: Cytidindiphosphat; CTP: Cytidintriphosphat; DHODH: Dihydroorotat-Dehydrogenase; UTP: Uridintriphosphat

Quelle: Nach Warnke C. et al. (14), mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

Potenzielle weitere Wirkmechanismen

Die aktuelle Evidenz deutet darauf hin, dass die therapeutische Wirkung von Teriflunomid bei MS hauptsächlich durch die Hemmung der DHODH und der daraus resultierenden Modulation der peripheren Immunmechanismen erfolgt (8). Teriflunomid beeinflusst durch die Hemmung der De-novo-Pyrimidinsynthese auch die Proteinglykosylierung und dadurch indirekt die Biosynthese von Lipidmembranen bzw. von sekundären Botenstoffen (Phospholipiden) (Abbildung 2-1) (9).

Zudem werden weitere Wirkmechanismen unabhängig von der De-novo-Pyrimidinsynthese diskutiert. Hierbei sind z.B. die Hemmung der Proteinkinase-Aktivität, die Reduktion der Expression der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase, die Beeinflussung der Interaktion zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen, außerdem die Hemmung von Zelladhäsionsmolekülen und der Cyclooxygenase-2-Aktivität zu nennen. Inwieweit diese von

Teriflunomid beeinflusst physiologische Prozesse die klinische Wirksamkeit zusätzlich zur genannten immunmodulatorischen Funktion erklären können, ist allerdings nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen (13, 15, 16).

Unter der Annahme, dass Teriflunomid die Blut-Hirn-Schranke mit einer klinisch relevanten Serumkonzentration von 1-2% (2,5-4,1 µM) passieren kann (8, 9, 17), sind auch direkte Effekte auf die Zellen des ZNS potenziell möglich. In vitro konnte gezeigt werden, dass Teriflunomid die Proliferation von Mikroglia hemmt und in diesen Zellen einen leichten, antiinflammatorischen Effekt in Form einer erhöhten Expression von Interleukin-10 auslöst (16). Des Weiteren fördert Teriflunomid in vitro die Differenzierung von Oligodendrozyten, was eine Voraussetzung der Myelinreparatur darstellt (9). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Teriflunomid neuroprotektive und neuroregenerative Effekte direkt im ZNS erzielen kann. Die Ergebnisse sind allerdings mit einer Teriflunomid-Dosierung von 5 µM erzielt worden, so dass unklar ist inwiefern diese Effekte Konsequenzen bei der MS-Therapie haben (9, 16).

Wirksamkeit von Teriflunomid in Tiermodellen der MS und bei RRMS-Patienten

Zum präklinischen in-vivo-Nachweis der Effektivität von MS-Therapeutika dient zunächst die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) im Ratten-Modell (Dark-Agouti-Modell) und Theiler's murines Enzephalomyelitis-Virus. Diese Tiermodelle imitieren die RRMS und kommen histopathologisch der humanen MS nahe. Beide Modelle wurden bereits in mehreren Studien zur Untersuchung der Effekte von Teriflunomid eingesetzt (2). Im Ratten-EAE-Modell konnte mit der Gabe von Teriflunomid in prophylaktischer Dosierung das Entstehen der Krankheit verhindert werden, in therapeutischer Dosierung (nach dem Beginn von Krankheitssymptomen) konnte der Krankheitsverlauf abgeschwächt werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Teriflunomid vor Demyelinisierung und Verlust von Axonen schützen kann (2, 18). Auch das murine Modell simuliert die pathophysiologischen Eigenschaften der MS und zeigt, dass unter der Behandlung mit Teriflunomid die Progression neurologischer Defizite abgemildert werden kann (2).

Heutzutage stehen eine ganze Reihe unterschiedlicher Wirkstoffe zur Behandlung von RRMS-Patienten zur Verfügung. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen muss allerdings zusätzlich zur medizinischen Indikation und den patientenindividuellen Präferenzen auch die eingeschränkte altersabhängige Zulassung der immunmodulatorischen Wirkstoffe berücksichtigt werden. Prinzipiell orientiert sich die Therapie der pädiatrischen RRMS an dem Vorgehen bei Erwachsenen (19-21). Hier werden die Immuntherapeutika nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt. Zunächst sollte eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 begonnen werden (21). Hierzu zählen die zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassenen Wirkstoffe Glatirameracetat oder Interferon beta-1a/1b. Bei fortgesetzter Krankheitsaktivität wird ein Wechsel des Wirkprinzips der Behandlung empfohlen. Hierbei muss patientenindividuell entschieden werden, ob ein Wechsel innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 oder aber ein Wechsel zu Fingolimod (Wirksamkeitskategorie 2) oder Natalizumab (Wirksamkeitskategorie 3) zielführend sind (19-21). Dabei ist zu beachten, dass Fingolimod im Gegensatz zu Natalizumab über eine Zulassung bei Kindern und Jugendlichen verfügt. Patienten mit hochaktiver RRMS

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

können direkt eine Fingolimod- oder Natalizumab-Therapie erhalten (19-21). Als selektiver und reversibler Inhibitor der DHODH hat Teriflunomid (Wirksamkeitskategorie 1) einen einzigartigen Wirkmechanismus im Vergleich zu den sonstigen im Anwendungsgebiet RRMS zugelassen Wirkstoffen. Eine Behandlung mit Teriflunomid reduziert akute Schübe und die fortschreitende Behinderung kann verzögert werden (2). Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Teriflunomid ist mittlerweile über einen sehr langen Behandlungszeitraum (über 12 Jahre) hinweg, in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm sowie in Registerstudien nachgewiesen worden. Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung von Teriflunomid für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) steht für diese Patienten erstmals eine oral verfügbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.</p> <p>Wortlaut in Abschnitt 5.1: „[...] EFC11759/TERIKIDS [...]. Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn eine schubförmig-remittierende MS [...] auf.“</p>	nein	18.06.2021	B

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 beziehen sich auf den Wortlaut der Fachinformation zu Teriflunomid (AUBAGIO®) (3).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 beziehen sich auf den Wortlaut der Fachinformation zu Teriflunomid (AUBAGIO®) (3).

Für die Behandlung von Erwachsenen wurde zum 01.10.2013 (Beginn des Verfahrens) bereits ein AMNOG-Dossier mit der Kodierung „A“ beim G-BA eingereicht (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) - Beschlussfassung: 20.03.2014).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1.1 zum zu bewertenden Arzneimittel wurden internen Datenbanken sowie der Fachinformation entnommen. Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Teriflunomid in Abschnitt 2.1.2 wurde auf die Fachinformation zu

Teriflunomid (AUBAGIO®), auf Übersichtsarbeiten und dort identifizierte relevante Primärliteratur und Kongressbeiträge sowie Leitlinien zurückgegriffen.

Die Anwendungsgebiete von Teriflunomid in Abschnitt 2.2 wurden der Fachinformation zu Teriflunomid (AUBAGIO®) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Kip M, Zimmermann A. Krankheitsbild Multiple Sklerose. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH (Hrsg.). Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 1-12.
2. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(6):659-74.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
4. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):75-84.
5. Williamson RA, Yea CM, Robson PA, Curnock AP, Gadher S, Hambleton AB, et al. Dihydroorotate dehydrogenase is a high affinity binding protein for A77 1726 and mediator of a range of biological effects of the immunomodulatory compound. *J Biol Chem*. 1995;270(38):22467-72.
6. Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, Fudali C, Woodward K, Robson PA, et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *The Biochemical journal*. 1998;336(Pt 2):299-303.
7. Klotz L, Eschborn M, Lindner M, Liebmann M, Herold M, Janoschka C, et al. Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Science Translational Medicine*. 2019;11(490):eaa05563.
8. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(12):381-96.
9. Göttle P, Manousi A, Kremer D, Reiche L, Hartung HP, Küry P. Teriflunomide promotes oligodendroglial differentiation and myelination. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):76.
10. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(6):552-8.
11. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, Benamor M, Truffinet P, Church M, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2015;2(2):e70.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Comi G, Miller AE, Benamor M, Truffinet P, Poole EM, Freedman MS. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler.* 2020;26(9):1083-92.
13. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Frontiers in Immunology.* 2019;10(1564).
14. Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T, Stüve O, Hartung HP, Wiendl H, et al. Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt.* 2013;84(6):724-31.
15. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS — Teriflunomide. *Clinical Immunology.* 2012;142(1):49-56.
16. Wostradowski T, Prajeeth CK, Gudi V, Kronenberg J, Witte S, Brieskorn M, et al. In vitro evaluation of physiologically relevant concentrations of teriflunomide on activation and proliferation of primary rodent microglia. *Journal of neuroinflammation.* 2016;13(1):250-62.
17. Kaplan J, Cavalier S, Turpault S. Biodistribution of Teriflunomide in Naïve Rats vs Rats With Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *ECTRIMS Online Library - Poster P354.* 2015.
18. Merrill JE, Hanak S, Pu SF, Liang J, Dang C, Iglesias-Bregna D, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol.* 2009;256(1):89-103.
19. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische multiple Sklerose. 2016.
20. Stark W, Gärtner J. Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2019;167(4):282-91.
21. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie AWMF-Registernummer: 030/050. 2021. Verfügbar unter: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf. [Zugriff am: 11.05.2021]