

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teriflunomid (AUBAGIO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 B

*Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren 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

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	11
Tabelle 3-2: Einteilung zur Behandlung der pädiatrischen RRMS zugelassener Immuntherapeutika in Wirksamkeitskategorien	17
Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der MS in Deutschland	24
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der pädiatrischen MS bis 2026	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-6: Gesamtzahl pädiatrischer MS-Patienten in Deutschland – Fortschreibung der Daten von Holstiege et al. auf das Jahr 2021	28
Tabelle 3-7: Größe der Zielpopulation - Subpopulationen	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	78
Tabelle 3-18: Tabelle mit Zusammenfassung der Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Sicherheitsbedenken	78
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien 2017 (15) modifiziert nach (8).....	14
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
C _{max}	Maximale beobachtete Konzentration
CYP	Cytochrom-P450
DIS	Räumliche Dissemination (Dissemination In Space)
DIT	Zeitliche Dissemination (Dissemination In Time)
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GePaRD	Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (German Pharmacoepidemiological Research Database)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFN-B	Interferon-beta
IL	Interleukin
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
INR	International Normalised Ratio
IU	International Unit
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
OAT3	Organischer Anionen-Transporter
PASS	Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung
PIL	Packungsbeilage

Abkürzung	Bedeutung
PKV	Private Krankenversicherung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
ROW	Rest der Welt
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
S1PR	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Teriflunomid 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 (1). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet die folgenden Patientenpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vergeben (2):

- Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:
 - Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus
- Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:
 - Fingolimod oder, sofern angezeigt, der Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus)

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 27. Mai 2020 fand unter der Vorgangsnummer 2020-B-061 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde die in Abschnitt 3.1.1 benannte zVT festgelegt. Die Festlegung des G-BA wird im Dossier umgesetzt.

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 4. 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.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch und die Fachinformation von Teriflunomid herangezogen.

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 des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-061. Datum des Gesprächs: 27. Mai 2020.

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.

Pädiatrische Multiple Sklerose – Ursachen und natürlicher Verlauf

Teriflunomid ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt (1). Gegenstand dieses Dossiers zur Nutzenbewertung ist die Zulassungserweiterung auf pädiatrische Patienten unter 18 Jahren, daher soll der Fokus dieses Abschnitts auf diesen Patienten liegen.

MS ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) (bestehend aus Gehirn und Rückenmark) bei Erwachsenen, eine Erkrankung von Kindern und Jugendlichen tritt hingegen nur selten auf. Meist manifestiert sich eine MS erstmalig im 2.-4. Lebensjahrzehnt, 3-5% der Patienten erleiden ihren ersten Schub bereits vor dem 17. Lebensjahr und leiden somit an einer pädiatrischen MS (2, 3). Vor dem 10. Lebensjahr tritt nur eine sehr niedrige Inzidenz (0,09/100.000 Fälle) auf, und unter fünf Jahren werden nur noch Einzelfälle berichtet (2). Mädchen sind von einer pädiatrischen MS ab dem 12. Lebensjahr etwa drei Mal häufiger betroffen als Jungen, im Kindesalter tritt dieser Geschlechterunterschied nicht zutage. Ein hormoneller Einfluss auf die Pathophysiologie der pädiatrischen MS wird derzeit diskutiert (4). Risikofaktoren für eine pädiatrische MS sind u. a. Adipositas, Zigarettenrauchexposition, niedriger Vitamin-D Spiegel, eine Infektion mit dem Epstein-Barr Virus und genetische Risikofaktoren (4). Zu letzteren zählen u. a. Gene, welche eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen, wie z. B. die HLA-Gene, der Interleukin-2 und Interleukin-7-Rezeptor (5).

Pathogenese

Die MS ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Autoimmunerkrankung des ZNS. Die entzündlichen Prozesse im ZNS (Gehirn und Rückenmark) führen zu einer Demyelinisierung von Nervenfasern. Folgen sind eine gestörte Reizweiterleitung, eine Bildung von verhärtetem (=sklerotischem) Narbengewebe und eine irreversible Neurodegeneration (5). Größere entzündliche und degenerierte Herde (Läsionen) sind als sogenannte Plaques auch makroskopisch sichtbar. Je nach genauer Lokalisation der Läsionen im ZNS können die resultierenden neurologischen Symptome sehr unterschiedlich sein (5).

Pathogenetisch ist die MS auf eine inflammatorische Autoimmunerkrankung des ZNS zurückzuführen. Die chronische Entzündungsreaktion wird von autoreaktiven T-Zellen und

Monozyten bedingt. Diese passieren die Blut-Hirn-Schranke und werden durch Kontakt zu antigenpräsentierenden Zellen reaktiviert. Die autoreaktiven T-Zellen und Monozyten richten sich, stimuliert von verschiedenen Zytokinen (u. a. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18) und Komplementfaktoren, überwiegend gegen Oligodendrozyten, welche die Myelinscheiden der Axone bilden (3, 6, 7). In der Folge entstehen entzündliche Herde in Gehirn und Rückenmark und es kommt zur Demyelinisierung. In die entzündlichen Läsionen wandern anschließend T- und B-Lymphozyten sowie Plasmazellen ein. Klinisch äußern sich diese entzündlichen Läsionen als Defizite in verschiedenen neurologischen Funktionssystemen, u. a. als Muskelschwäche, sensorische Defizite, kognitive Beeinträchtigung und Fatigue. Im weiteren Verlauf der Erkrankung führen diese demyelinisierenden Ereignisse zu schwerer, dauerhafter Behinderung (8).

Klinisches Bild und Abgrenzung verschiedener Verlaufsformen der MS

Die MS kann als entzündliche Erkrankung alle Strukturen des ZNS betreffen, daher ist das klinische Bild im Verlauf der Erkrankung und interindividuell äußerst variabel und umfasst verschiedenartige Symptome wie Paresen, Sensibilitäts-, und Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen und Einschränkungen der Sexualfunktion (9).

Neben dem klinisch isolierten Syndrom (KIS), werden folgende Verlaufsformen der MS unterschieden:

Tabelle 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Verlaufsform	Aktivität der Erkrankung
Schubförmig-remittierende MS (RRMS)	aktiv nicht aktiv
Primär progrediente MS (PPMS)	aktiv und progredient aktiv und nicht progredient nicht aktiv und progredient nicht aktiv und nicht progredient
Sekundär progrediente MS (SPMS)	aktiv und progredient aktiv und nicht progredient nicht aktiv und progredient nicht aktiv und nicht progredient
MS: Multiple Sklerose Quelle: (8)	

Bei der MS werden verschiedene Stadien und Verläufe unterschieden (Tabelle 3-1). Das Anfangsstadium der klinischen Erkrankung ist ein erster klinischer Schub, das KIS. Das KIS beschreibt das erstmalige Auftreten der typischen klinischen Symptomatik, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hinweist, es fehlen jedoch zur Diagnose der MS die klassischen Kriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination der Entzündung. Diese beiden Kriterien beschreiben eine chronische Entzündung (zeitliche Dissemination) in verschiedenen Arealen des ZNS (räumliche Dissemination) (2). Ein Schub ist hierbei definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener neurologischer Defizite, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und die:

- mindestens 24 Stunden lang anhalten,
- einen zeitlichen Abstand von mehr als 30 Tage zum vorangegangenen Schub aufweisen
- und nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von z. B. Infektionen oder nicht durch eine anderweitige physische oder organische Ursache hervorgerufen sind (8).

Weitere atypische Symptome eines Schubs können z. B. sein: eine isolierte schwere Fatigue, epileptische Anfälle und Kopfschmerzen. Nicht als Schub anzusehen sind kurzzeitige paroxysmale Episoden von wenigen Sekunden oder Minuten (wie z. B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie). Sollte deren Dauer aber insgesamt mehr als 24 Stunden betragen, kann dies als Schub angesehen werden (8).

Unter Aktivität wird das Auftreten von Schüben und/oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Aktivität (Kontrastmittel [Gadolinium]-aufnehmende Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) verstanden, unter „Progression“ eine schubunabhängige objektivierbare Zunahme der Behinderung (Zunahme des Expanded Disability Status Scale [EDSS]-Wertes), jeweils bezogen auf einen definierten Zeitraum wie z. B. das vorausgehende letzte Jahr (8).

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)

Die RRMS tritt bei ca. 85-90% aller erwachsenen Patienten und 95-98% aller pädiatrischen MS-Patienten auf und ist damit die häufigste Verlaufsform der MS (Tabelle 3-1) (4).

Diese Verlaufsform ist geprägt durch Schübe bzw. Episoden akuter neurologischer Dysfunktion, deren Symptome sich häufig innerhalb weniger Wochen wieder zurückbilden. Diese erste Phase dauert im Median 19 Jahre (10). In der frühen Phase der Erkrankung können die neurodegenerativen Schädigungen durch körpereigene Reparaturmechanismen bzw. die Neuroplastizität repariert und/oder kompensiert werden. Auf Dauer ist dies jedoch nicht möglich. Klinisch zeigt sich dies als unzureichende Rückbildung der Schubsymptomatik und/oder kontinuierliche Zunahme der Behinderung (11, 12). Das Resultat des sehr komplexen pathologischen Geschehens, unterschiedlicher Angriffspunkte im ZNS und interindividueller Unterschiede in der Möglichkeit, die Schäden zu kompensieren, ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Diese Heterogenität betrifft Häufigkeit und Schwere der Schübe, die

auftretenden neurologischen Symptome, das Vorhandensein und das Ausmaß von Remissionen, die Behinderungsprogression und das kernspintomographische Bild des ZNS.

Im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten zeichnen sich pädiatrische Patienten durch eine erhöhte Schubrate (etwa 2-3 mehr Schübe pro Jahr) und vermehrte Läsionsaktivität in der MRT aus. Die Remission der neurologischen Defizite ist jedoch schneller und vollständiger, wodurch der Behinderungsgrad langsamer ansteigt als bei erwachsenen Patienten. Wegen des frühen Krankheitsbeginns erreichen pädiatrische MS-Patienten historisch trotzdem etwa 10 Jahre früher als erwachsene MS-Patienten einen vergleichbaren Behinderungsgrad (3).

Primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

Bei ca. 10-15% der erwachsenen MS-Patienten ist eine schleichende Zunahme neurologischer Symptome bei Abwesenheit von Schüben zu beobachten. Diese Verlaufsform wird als primär progrediente Multiple Sklerose (PPMS) bezeichnet. Bei Kindern und Jugendlichen ist diese Ausprägung äußerst selten und macht weniger als 3% der Fälle aus (4).

Sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS)

Im Verlauf der Erkrankung geht eine RRMS, meist aber erst im erwachsenen Alter, in eine sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) über. Bei dieser Verlaufsform treten keine (oder kaum noch) Schübe auf. Es ist aber eine schleichende Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen und damit einhergehend eine Behinderung bei den Patienten festzustellen (2, 8).

Beurteilung des Behinderungsgrades

Zur Beurteilung des Behinderungsgrades von MS-Patienten wird die EDSS verwendet (8, 13). Diese Skala kann Werte zwischen 0 (keine neurologischen Defizite) und 10 (Tod aufgrund der MS) annehmen, ab einem Wert von 5,5 ist eine normale tägliche Aktivität nicht mehr möglich. Die Prognose von MS-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, nur noch jeder zehnte Patient erreicht bereits nach einer Erkrankungsdauer von unter 10 Jahren einen EDSS-Wert von 6,0 und damit eine deutliche Behinderung (8).

Die Unterteilungsgrenzen nach EDSS-Werten wurden wie folgt festgelegt:

- bis einschließlich einem EDSS-Wert von 3,5 uneingeschränkt gehfähig,
- ab einem EDSS-Wert von 4 eingeschränkt bzw. nur mit uni- oder bilateralen Hilfsmitteln gehfähig,
- Patienten mit einem EDSS-Wert von 7 bis 8 sind rollstuhlpflichtig und ab 8 bettlägerig (14).

Bei Patienten mit einem KIS ist die zur Diagnose festzustellende Läsionslast im MRT und die folgende Zunahme der Läsionsanzahl im frühen Krankheitsstadium mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und korreliert mit einem höheren Behinderungsgrad (8).

Diagnose der pädiatrischen MS

Eine gezielte Diagnostik der MS ist aufgrund sehr heterogener neurologischer Befunde sehr schwierig und erfolgt in Abgrenzung zu anderen möglichen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz wie z. B. zerebralen Vaskulitiden, einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis und Leukenzephalopathien. Speziell bei Kindern und Jugendlichen muss ein breites Spektrum an entzündlichen und neurometabolischen ZNS-Erkrankungen bedacht werden bevor die Differentialdiagnose MS gestellt werden kann (8).

Die McDonald-Kriterien dienen der Diagnose der MS. Sie wurden 2001 entwickelt und sind 2017 zuletzt überarbeitet worden (15).

Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS:

Zahl der Schübe	objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS-MRT*
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub oder DIT-MRT** oder OKB
1	1	DIS und DIT

DIS: räumliche Dissemination („dissemination in space“)

DIT: zeitliche Dissemination („dissemination in time“)

OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden

*DIS-MRT:	mind. eine T2-hyperintense Läsion [#] in mind. 2 von 4 Arealen ^{##} : periventrikulär, kortikal/juxtakortikal ^{###} , infratentoriell, spinal
**DIT-MRT:	simultaner Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen [#] oder eine neue T2-hyperintense Läsion [#] in einem Folge-MRT
[#] symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen	
^{##} sogenannte Swanton-Kriterien (verwendet seit McDonald-Kriterien 2010)	
^{###} juxtakortikal: Läsion im Marklager, die den Kortex erreicht/berührt	

Abbildung 3-1: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien 2017 (15) modifiziert nach (8)

Mithilfe der McDonald-Kriterien kann eine MS-Diagnose nicht nur anhand von klinischen Symptomen gestellt werden, sondern auch aufgrund von paraklinischen Befunden, insbesondere MRT-Kriterien. Die MRT-Kriterien können schon nach einem ersten KIS zur Feststellung der zeitlichen und räumlichen Dissemination von ZNS-Läsionen herangezogen werden (Abbildung 3-1) (8). Die zeitliche Dissemination bestätigt hierbei eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS wohingegen die räumliche Dissemination das Vorliegen

einer Entzündung in mehreren anatomischen Strukturen des ZNS (Gehirn und Rückenmark) beschreibt (Abbildung 3-1) (2).

Charakterisierung der Zielpopulation und Patientengruppen

Teriflunomid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 10 Jahren mit RRMS.

Vom G-BA wurden für dieses Anwendungsgebiet zwei Patientenpopulationen bestimmt (16):

- a) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.
- b) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Behandlungsmanagement und Therapieziele

Die Therapie der MS im Kindesalter erfordert zum einen eine schnelle Behandlung des akuten Schubs gefolgt von der Initiierung oder ggf. Anpassung einer Dauertherapie mit immunmodulatorischen Wirkstoffen. Grundsätzlich orientieren sich die Empfehlungen der S1-Leitlinie für pädiatrische MS an den Behandlungsempfehlungen für erwachsene MS-Patienten. Hier wird der Tatsache Rechnung getragen, dass es sich bei der pädiatrischen MS und der MS des Erwachsenenalters grundsätzlich um dieselbe Erkrankung handelt, die sich aber im Hinblick auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie unterscheiden (siehe Abschnitt 3.2.1) (2, 8). Es wird zwischen der Therapie des akuten Schubs und der immunmodulatorischen Langzeittherapie der MS unterschieden. Für die verschiedenen Verlaufsformen (RRMS, PPMS und SPMS) liegen jeweils gesonderte Therapieempfehlungen für erwachsene MS-Patienten vor (8). Die progredienten Verlaufsformen spielen bei Kindern und Jugendlichen eine untergeordnete Rolle (wie die PPMS) bzw. stellen wie im Falle der SPMS ein späteres Erkrankungsstadium dar. Es wird daher im Folgenden nur auf die Therapieempfehlungen für die RRMS eingegangen (2).

Therapie des akuten Schubs

Ein Schub (Definition siehe Abschnitt 3.2.1) sollte innerhalb von 2-5 Tagen nach dem Auftreten der klinischen Symptome mit hochdosierten intravenösen Steroiden behandelt werden. Empfohlen wird Methylprednisolon einmal täglich 20 mg/kg Körpergewicht (Maximaldosis 1 g/Tag) intravenös unter Magenschutz für 3-5 Tage. Ein bis zwei Wochen nach dem Steroidpuls sollte der Therapieerfolg klinisch beurteilt werden. Eine Wiederholung des Steroidpulses ist angezeigt, wenn die klinischen Symptome nur geringfügig abgenommen oder sich sogar verschlechtert haben. Bei gravierender klinischer Symptomatik wie Hemiparesen, Tetraparesen oder Blindheit sollten möglichst zeitnah 5 Zyklen einer Plasmapherese oder Immunadsorption durchgeführt werden (2).

Immunmodulatorische Dauertherapie

Zur verlaufsmodifizierenden und symptomatischen Therapie werden immunmodulatorische Medikamente eingesetzt. Auf die symptomatische Therapie wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Um die Prognose zu verbessern, ist ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der verlaufsmodifizierenden Therapie anzustreben (2). Während bei Erwachsenen inzwischen eine ganze Reihe an Wirkstoffen zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS zugelassen ist, fehlen im pädiatrischen Bereich immer noch kontrollierte Verlaufsstudien und fundierte Therapierichtlinien. Deshalb erfolgt die

Behandlung weiterhin in Anlehnung an die Empfehlungen für Erwachsene unter Berücksichtigung der eingeschränkten, altersabhängigen Zulassungen.

Die immunmodulatorische Therapie kann die MS nicht heilen, aber den Verlauf der Erkrankung modifizieren. Bei der Auswahl des optimalen Wirkstoffs für einen Patienten müssen daher immer das jeweilige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil sowie die individuellen Patientenpräferenzen und Lebensumstände berücksichtigt werden. Die Therapie sollte daher ausführlich mit dem Patienten diskutiert und im Einklang mit ihm beschlossen werden. Das Ziel der Immuntherapie ist die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) und der Erhalt der Lebensqualität sowie die Reduktion der per Kernspintomographie messbaren, subklinischen Krankheitsaktivität (2, 8).

Medikamentöse Therapie

Zur immunmodulatorischen Therapie der RRMS bei pädiatrischen Patienten sind in Deutschland die in Tabelle 3-2 berichteten Wirkstoffe zugelassen.

Tabelle 3-2: Einteilung zur Behandlung der pädiatrischen RRMS zugelassener Immuntherapeutika in Wirksamkeitskategorien

Wirksamkeits-kategorie	Relative Reduktion der Schubrate (im Vergleich zu Placebo)	Wirkstoffe ^a
1	30-50%	Beta-Interferone Glatirameracetat Teriflunomid
2	50-60%	Fingolimod
3	>60% (oder >40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1)	Derzeit ist in dieser Kategorie kein Wirkstoff für pädiatrische RRMS-Patienten zugelassen
a: Zulassung für pädiatrische RRMS-Patienten Quelle: modifiziert nach (8)		

Die Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie für erwachsene Patienten in Bezug auf die immunmodulatorische Dauertherapie richten sich primär nach der Krankheitsaktivität. Die eindeutige Definition der Krankheitsaktivität ist derzeit allerdings noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (8).

Bei therapienaiven RRMS-Patienten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein hochaktiver Verlauf vor, wenn:

- der Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat

- und ≥ 10 MS-typische Läsionen¹ mit mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden MS-typischen Läsion¹ in der initialen MRT nachweisbar sind (Abbildung 3-1) (8).

Sofern kein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, sollte eine immunmodulatorische Therapie zunächst mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Tabelle 3-2) begonnen werden. Die konkrete Auswahl des Wirkstoffs sollte sich nach den Patientenpräferenzen und vorhandenen Komorbiditäten richten (8). Wenn ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, kann eine initiale immunmodulatorische Therapie auch mit Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 begonnen werden. Dieser Empfehlung folgend, werden als verlaufsmodifizierende Basismedikation (Wirksamkeitskategorie 1; Tabelle 3-2) bei Kindern und Jugendlichen Interferon beta und Glatirameracetat angewendet (2, 3). Die Wirksamkeit der immunmodulatorischen Therapie sollte regelmäßig durch klinische Verlaufsuntersuchungen bestätigt werden. Hierzu wird empfohlen, 6 Monate nach der Erstdiagnose und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität durchzuführen (8).

Ein entzündlich aktiver Verlauf der RRMS liegt vor, wenn bei Patienten unter immunmodulatorischer Therapie (ab dem siebten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie)

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹ in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹ in der MRT

in einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar sind (Abbildung 3-1) (8).

Bei Patienten mit entzündlich aktivem Verlauf der RRMS unter Behandlung soll ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Die konkrete Auswahl des Wirkstoffs richtet sich nach patientenspezifischen individuellen Aspekten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer und Komorbiditäten) (8).

Auch bei pädiatrischen MS-Patienten wird bei fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz verlaufsmodifizierender Therapie ein Wechsel des Wirkprinzips der Behandlung empfohlen. Hierbei muss patientenindividuell entschieden werden, ob ein Wechsel innerhalb der Basismedikation oder aber eine Eskalationstherapie (z. B. Fingolimod oder Natalizumab; Wirksamkeitskategorie 2 bzw. 3; Tabelle 3-2) zielführend ist (2, 3). Dabei ist zu beachten, dass Fingolimod im Gegensatz zu Natalizumab über eine Zulassung bei Kindern und Jugendlichen verfügt. Die Wirksamkeit eines Behandlungswechsels ist durch mehrere Studien belegt (17-22).

¹ juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3 mm Durchmesser

Aktuelle Therapieoptionen für pädiatrische RRMS-Patienten

Glatirameracetat

Wirkmechanismus

Glatirameracetat besteht aus vier Aminosäuren (L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin), welche sich bei der Herstellung zu Polypeptiden unterschiedlicher Länge verbinden. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, es besteht aber eine immunmodulatorische Wirkung auf die angeborene und die adaptive Immunantwort. Eine Glatirameracetat-Behandlung scheint hierbei den proinflammatorischen Signalweg im ZNS zu unterbinden und den antientzündlichen zu stärken. Dies erfolgt hauptsächlich durch die Induktion bzw. Repression verschiedener regulatorischer T-Zellen und ihrer jeweiligen Zytokinsekretion. Außerdem werden autoreaktive T-Zell-Klone inhibiert. Zusätzlich zu dieser immunmodulatorischen Wirkung wird bei Glatirameracetat auch über eine neuroprotektive Wirkung spekuliert (23).

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Glatirameracetat ist in Deutschland seit 2004 zur Behandlung der RRMS zugelassen und der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet (Tabelle 3-2) (24). Glatirameracetat wird täglich in Dosen zu 20 mg subkutan injiziert². Die Wirksamkeit (Reduktion der Schubrate) gegenüber Placebo konnte in mehreren Phase III-Studien mit erwachsenen RRMS-Patienten gezeigt werden, allerdings ohne die Behinderungsprogression zu unterbinden. Gegenüber Interferon beta konnte eine vergleichbare Wirksamkeit in Studien beobachtet werden (8).

Bei 70% der Patienten tritt eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerz, Quaddelbildung, Juckreiz) auf, dies ist damit das häufigste unerwünschte Ereignis (UE) einer Glatirameracetat-Therapie. Systemische Postinjektionsreaktionen (Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Atemnot oder Herzklopfen) treten bei 15% der Studienpatienten auf. Häufig leiden die Patienten auch unter einer kosmetisch beeinträchtigenden, lokalen Lipoatrophie. Weitere häufige UE sind Lymphadenopathie, Gewichtszunahme, Zittern, Candida-Mykosen der Vagina, Palpitationen/Tachykardie, Schüttelfrost, Gesichtssödem und Erbrechen (8).

Interferon beta-1a und 1b

Wirkmechanismus

Das menschliche Immunsystem bildet als Reaktion auf z. B. virale Infektion natürlicherweise Interferone, kleine Proteine die zur Klasse der Zytokine gehören und antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken (8).

Der Wirkmechanismus von Interferon beta bei der Behandlung der RRMS ist weiterhin unklar. Es scheint mehrere überlappende Wirkungen zu geben. Hierzu zählen die Repression der Proteinexpression von MHC Klasse II in antigenpräsentierenden Zellen (dendritischen Zellen,

² Für die Behandlung pädiatrischer RRMS-Patienten ist die Wirkstärke 40 mg nicht zugelassen.

B-Lymphozyten), die Induktion der Ausschüttung von antiinflammatorischem Interleukin-10 (IL-10) durch T-Zellen und einer Blockade der T-Zell-Migration (25).

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die klinische Wirksamkeit (Reduktion der Schubrate) bei erwachsenen RRMS-Patienten wurde 1993 zunächst für Interferon beta-1b gegenüber Placebo gezeigt, wenig später für Interferon beta-1a. Interferon beta-1b ist seit 1995 in Deutschland zur Behandlung der erwachsenen RRMS zugelassen, 1997 folgte die Zulassung eines Interferon beta-1a Präparats (26, 27). Der moderate Wirksamkeitseffekt auf die Schubrate konnte auch in Langzeituntersuchungen bestätigt werden, ohne das Fortschreiten der Behinderung signifikant zu verlangsamen. Im Vergleich zu Glatirameracetat konnte eine ähnliche Wirksamkeit festgestellt werden. Interferon beta-1a und 1b sind der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet (Tabelle 3-2) und werden subkutan oder intramuskulär mehrmals pro Woche injiziert. Je nach Präparat kommen verschiedene Dosierungen zum Einsatz (8).

Am häufigsten wird das Auftreten grippeähnlicher Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber unter einer Therapie mit Interferon beta-1a/1b berichtet. Diese Beschwerden treten vor allem zu Therapiebeginn auf und nehmen in der Regel danach ab. Bei subkutaner Anwendung kann es zu einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle kommen, welche von Erythem, Schmerz und Pruritus bis zu lokaler Entzündung und Nekrosen reichen kann, bei intramuskulärer Applikation tritt dies seltener auf. Unter Interferonen finden sich häufig Neutropenien, Thrombopenien und Erhöhungen der Transaminasen, gelegentlich auch Lymphopenien. Es kann zudem zur Bildung von persistierenden, neutralisierenden Antikörpern gegen das Medikament kommen, welche zu einem Verlust der Wirksamkeit führen können (8).

Fingolimod

Wirkmechanismus

Der wichtigste Wirkmechanismus von Fingolimod betrifft die Reduktion von zirkulierenden B- und T-Lymphozyten und deren Anreicherung im Thymus und den Lymphknoten. Fingolimod ist ein strukturelles Analogon des Sphingosin-1-Phosphats (S1P) und fungiert so als unselektiver Agonist für Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1PR) sowie als funktioneller Antagonist zum S1P1-Rezeptor-Subtyp, welcher essenziell für die Regulation zirkulierender Lymphozyten ist. Die Reduktion zirkulierender Lymphozyten führt zu einer veränderten Verteilung der Lymphozyten und in dessen Folge zur Immunsuppression (28). Eine Fingolimod-Therapie führt somit zu einer reversiblen Lymphopenie (8).

Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Fingolimod ist seit 2011 für Erwachsene in Deutschland zugelassen, Ende 2018 erfolgte die Zulassungserweiterung für pädiatrische Patienten (29). Fingolimod ist der Wirksamkeitskategorie 2 zugeordnet (Tabelle 3-2) und für Patienten mit hochaktiver RRMS angezeigt. In Wirksamkeitskategorie 2 ist Fingolimod das Mittel der ersten Wahl. Es sind zwei

Dosierungen zugelassen: Für pädiatrische Patienten ≤ 40 kg eine 0,25 mg Hartkapsel täglich; pädiatrische Patienten ≥ 40 kg (und erwachsene Patienten) eine 0,5 mg Hartkapsel täglich. Gegenüber Placebo bzw. Interferon beta-1a i.m. konnte eine überlegene Wirksamkeit (Reduktion der Schubrate) von Fingolimod sowohl in mehreren randomisierten Phase III-Studien bei Erwachsenen als auch in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bei pädiatrischen RRMS-Patienten belegt werden. Dies gilt allerdings nur bedingt für die Behinderungsprogression bei erwachsenen RRMS-Patienten, hier konnte nur in einer der drei vorliegenden Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden (8).

Die schwerwiegendsten UE, die im Fingolimod-Studienprogramm auftraten, waren die Ausbildung eines atrioventrikulären Blocks bei Ersteinstellung, Infektionen und Makulaödem. Es traten zudem häufig Bradykardien auf, was ein Elektrokardiogramm-Monitoring bei Erstgabe (bzw. nach unterbrochener Therapie) erfordert. Sehr häufig treten u. a. Influenza-Infektionen, Sinusitiden, Bronchitiden und Herpesvirusinfektionen auf. Eine Fingolimod-Therapie führt erwartungsgemäß zu einer Lymphopenie. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von $<200/\mu\text{L}$ muss die Behandlung unterbrochen werden. Es kommt in seltenen Fällen zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (8).

Limitationen

Bisher sind nur wenige Wirkstoffe zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen, und die Evidenz für diese Zulassung beruht bei den Interferonen und Glatirameracetat auf retrospektiven und Open-Label-Studien. Nur bei Fingolimod liegt eine RCT mit pädiatrischen Patienten vor (8). Alle anderen bei Erwachsenen zugelassene Wirkstoffe (Tabelle 3-2) werden zumindest teilweise auch Off-Label zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit RRMS eingesetzt. Für die Wirksamkeitskategorie 3 liegt für den Wirkstoff Natalizumab derzeit noch die beste Evidenz aus einer retrospektiven Studie vor (2, 8, 30). Da bei einer immunmodulatorischen Therapie prinzipiell, im besonderen Maße aber in den Wirksamkeitskategorien 2 und 3, mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist, sind RCT mit RRMS-Patienten unter 18 Jahren notwendig. So kann das Sicherheitsprofil der Therapie gut charakterisiert und gegebenenfalls schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorgebeugt werden.

Teriflunomid in der Behandlung der RRMS

Die Therapie der MS ist vielschichtig und adressiert die verschiedenen Aspekte und Krankheitsverläufe dieser komplexen Erkrankung. Teriflunomid zählt zu den verlaufsmodifizierenden Therapien und wird sowohl von den Fachgesellschaften als auch von nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der erwachsenen RRMS empfohlen (2, 3, 20). Zur Therapie der pädiatrischen RRMS waren bisher Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, sowie Fingolimod zugelassen. Bei fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz verlaufsmodifizierender Therapie wird ein Wechsel des Wirkprinzips der Behandlung empfohlen. Hierbei muss patientenindividuell entschieden werden, ob ein Wechsel innerhalb der Basisedikation in Abhängigkeit der Vortherapie oder aber eine Eskalationstherapie (z. B. Fingolimod oder Natalizumab) zielführend ist (2, 3). Dabei ist zu beachten, dass Fingolimod im Gegensatz zu Natalizumab über eine Zulassung bei Kindern und Jugendlichen verfügt.

Dieses sowohl für die Therapie erwachsener als auch für die Versorgung pädiatrischer RRMS-Patienten empfohlene Vorgehen ist in der Versorgungsrealität häufig notwendig, wobei die Wirksamkeit eines Behandlungswechsels durch Studien belegt werden konnte (17-22).

Als selektiver und reversibler Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase hat Teriflunomid (Wirksamkeitskategorie 1) einen einzigartigen Wirkmechanismus (u. a. Inhibierung der Zellteilung von autoreaktiven T-Zellen und Verringerung des T-Zell-Rezeptorrepertoires; siehe auch Modul 2) im Vergleich zu den sonstigen im Anwendungsgebiet RRMS zugelassenen Wirkstoffen. Eine Behandlung mit Teriflunomid reduziert die jährliche Schubrate und die fortschreitende Behinderung kann verzögert werden (31). 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. In der aktuell laufenden RCT TERIKIDS wird der Wirkstoff Teriflunomid bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen zwischen 10 und 17 Jahren getestet (32). Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung von Teriflunomid für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS steht für diese Patienten erstmals eine oral verfügbare Therapiealternative der Wirksamkeitskategorie 1 zur Verfügung.

Fazit

In der Indikation pädiatrische RRMS sind bisher nur wenige immunmodulatorische Therapien zugelassen. Eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie wird in der deutschen S2k-Leitlinie auch für Kinder dringend empfohlen. Mit einer solchen frühzeitigen Intervention kann die Behinderungsprogression zumindest verzögert werden (8, 30). Bei etwa knapp zwei Dritteln der pädiatrischen RRMS-Patienten liegt kein hochaktiver Verlauf vor, hier sind Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 Mittel der ersten Wahl (8, 30). Ein Wechsel der Behandlung, ggf. auch eine Eskalation zu einem Wirkstoff einer höheren Wirksamkeitskategorie ist im langen Verlauf der chronischen Erkrankung MS immer wieder notwendig. Derzeit ist für Kinder und Jugendliche die Verfügbarkeit von wirksamen und verträglichen Wirkstoffen sehr begrenzt. Insbesondere fehlt es an einer oralen Behandlungsoption der Wirksamkeitskategorie 1, welche eine deutlich bessere Therapieadhärenz aufweist als injizierte Wirkstoffe (33). Die Zulassung von Teriflunomid erweitert die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Neurologen erstmals um eine oral applizierbare Therapie der Wirksamkeitskategorie 1, deren Wirksamkeit und Sicherheit zusätzlich zur bekannten Evidenz von erwachsenen RRMS-Patienten in einer spezifischen, mit pädiatrischen RRMS-Patienten durchgeführten RCT bestätigt wurde.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Der „Atlas MS“ schätzt die globale Prävalenz der MS auf 36/100.000 Personen, was bedeutet, dass weltweit etwa 2,8 Millionen Menschen an MS leiden. Regional gibt es starke Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung. Mit steigendem Abstand zum Äquator nimmt das Risiko, an einer MS zu erkranken, zu. Bei Kindern und Jugendlichen tritt die Erkrankung nur selten auf: lediglich 30.000 der 2,8 Millionen Erkrankten sind unter 18 Jahre alt (34). Meist tritt eine MS erstmalig im 2.-4. Lebensjahrzehnt auf, 3-5% der Patienten erleiden ihren ersten Schub bereits vor dem 17. Lebensjahr und leiden somit an einer pädiatrischen MS (2, 3). Vor dem 10. Lebensjahr tritt nur eine sehr niedrige Inzidenz auf, und unter fünf Jahren werden nur noch Einzelfälle berichtet (2). Mädchen sind von einer pädiatrischen MS ab dem 12. Lebensjahr etwa drei Mal häufiger betroffen als Jungen, im Kindesalter tritt dieser Geschlechterunterschied nicht zutage (4).

Holstiege et al. haben aktuelle Daten in Deutschland zur Prävalenz und Inzidenz der MS bei Kindern auf Grundlage von Verwaltungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt. Die Berechnungen beruhen auf einer Vollerfassung der bundesweiten, krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aller in der GKV versicherten Patienten in den Jahren 2009 bis 2016. Die Identifizierung von MS-Patienten zur Prävalenzschätzung erfolgte auf Basis der nach ICD-Code G35.- codierten ärztlichen Abrechnungsdiagnosen. Aufgrund der häufigen Angabe der Diagnoseziffer G35.9 (MS, nicht näher bezeichnet) wurde auf eine weitere Differenzierung nach Erkrankungstyp und Verlaufsform verzichtet. Zur Inzidenzschätzung wurde die kumulierte Anzahl der Patienten mit einer erstmaligen MS-Diagnose im Jahr 2015 herangezogen. Die Untersuchung ergibt für 2015 eine rohe Inzidenz für die Altersgruppe 0-24 von 8,9 je 100.000 Versicherte. Die Diagnoseprävalenz für die an MS erkrankten Kinder im Alter von 0-14 Jahren liegt für Jungen und Mädchen jeweils bei 0,001%, bei den 15-19-Jährigen wiederum liegt sie bei 0,05% für die Mädchen bzw. bei 0,02% für die Jungen. Insgesamt konnten regionale Unterschiede der alters- und geschlechtsstandardisierten Diagnoseprävalenz zwischen den ost- und westdeutschen Krankenversicherungsbereichen beobachtet werden. Über alle Altersgruppen hinweg gesehen übertraf dabei der Wert für Westdeutschland im Jahr 2015 den für die neuen Bundesländer um 27% (35).

In einer Auswertung des Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG)-Registers wurden alle Neuerkrankungen der MS bei Kindern und Jugendlichen von 0-15 Jahren zwischen 2009 und 2011 erhoben. Die ermittelte Inzidenz liegt bei 0,64 je 100.000 Personenjahren, wobei nach Alter starke Unterschiede vorlagen: für Kinder bis 10 Jahre liegt die ermittelte Inzidenz bei 0,09 je 100.000 Personenjahren, bei den 14-15-Jährigen ist diese knapp um das 30-Fache erhöht und liegt bei 2,64. Die Gesamtzahl der während des Beobachtungszeitraums neu erkrankten Kinder bis 15 Jahre wird anhand des DMSG-Registers auf 227 Fälle geschätzt. Alle berichteten Fälle waren durch einen schubhaften Verlauf gekennzeichnet (36).

Petersen et al. ermittelten die Prävalenz der MS auf Basis der Daten des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) für alle GKV-Versicherte im Jahr 2010. Einbezogen wurden alle gesicherten Diagnosen mit dem ICD-Code G35.-. Die Prävalenz für die Altersgruppe 0-17 Jahre liegt bei etwa 40 Fällen je 100.000 Versicherte. Auch in dieser Analyse ist ein West-Ost-Gefälle der Prävalenz zu erkennen (37).

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Schmedt et al. die Inzidenz der MS für das Jahr 2012 anhand Daten der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD). Die Daten beruhen auf 20 Millionen Versicherten aus vier deutschen gesetzlichen Krankenkassen. Für die jährliche Inzidenz der MS-Diagnose anhand des ICD-Codes G35.- kann eine Inzidenz der MS bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0-19 Jahren von etwa 5 je 100.000 Versicherte abgelesen werden (38).

Eine weitere Untersuchung, durchgeführt von Daltrozzo et al., betrachtet die Prävalenz und Inzidenz der MS in Bayern in den Jahren 2006 bis 2015. Herangezogen werden die MS-Diagnosen nach ICD-Code G35 aus der Datenbank der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB). Ermittelt wurden für das Jahr 2015 eine Prävalenz von 0,37 bzw. eine Inzidenz von 0,15 pro 100.000 Versicherte im Alterssegment 0-15 Jahren. Die Zahlen beziehen sich dabei auf die Anzahl der GKV-Versicherten im jeweiligen Alterssegment (39).

In Tabelle 3-3 sind die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der diskutierten Literatur zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz der MS in Deutschland

	GKV-Verordnungsdaten Holstiege et al. (35)	DMSG-Register Reinhardt et al. (36)	Morbi-RSA Petersen et al. (37)	GePaRD Schmedt et al. (38)	KVB Daltrozzo et al. (39)
Inzidenz					
0-24 Jahre	0,0089% ^a				
0-19 Jahre				0,005% ^b	
0-15 Jahre		0,00064% ^c			0,00015% ^d
Prävalenz					
0-14 Jahre	Mädchen: 0,001% ^e				
	Jungen: 0,001% ^e				

	GKV-Verordnungsdaten Holstiege et al. (35)	DMSG-Register Reinhardt et al. (36)	Morbi-RSA Petersen et al. (37)	GePaRD Schmedt et al. (38)	KVB Daltrozzo et al. (39)
15-19 Jahre	Mädchen: 0,05% ^e				
	Jungen: 0,02% ^e				
0-15 Jahre					0,00037% ^f
0-17 Jahre			0,04% ^g		
a: 8,9 pro 100.000 GKV-Versicherte b: 5 pro 100.000 GKV-Versicherte c: 0,64 pro 100.000 Personenjahre, nach Korrektur für Dunkelziffer d: 0,15 pro 100.000 GKV-Versicherte im jeweiligen Alterssegment e: Bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten im jeweiligen Alterssegment f: 0,37 pro 100.000 GKV-Versicherte im jeweiligen Alterssegment g: Etwa 40 pro 100.000 GKV-Versicherte im jeweiligen Alterssegment DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; GePaRD: Pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KVB: Kassenärztliche Vereinigung Bayerns; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich					

In den diskutierten Quellen finden sich kaum Angaben zum Anteil der RRMS innerhalb der pädiatrischen MS. In der Untersuchung von Reinhardt et al. wiesen alle untersuchten Patienten einen schubförmig-remittierenden Verlauf der MS auf (36). Primär progrediente Fälle sind bei Kindern selten und die Phase des sekundär progredienten Verlaufs wird erst im Erwachsenenalter erreicht (40, 41). So kann näherungsweise davon ausgegangen werden, dass alle pädiatrischen Fälle dem RRMS-Verlauf zuzuordnen sind.

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 die Angabe von Quellen.

Insgesamt konnte in den letzten Jahren eine zunehmende Prävalenz der MS beobachtet werden (34, 35). So stieg die durch den „Atlas MS“ errechnete globale Prävalenz von 2,3 Millionen Erkrankten aus dem Report von 2013 auf 2,8 Millionen im Report von 2018 an. Das bedeutet einen Anstieg um knapp 22% innerhalb von fünf Jahren, was einem jährlichen Anstieg von etwa 4% entspricht. Auch Holstiege et al. beobachteten eine stetige Zunahme der Betroffenen in den Berichtsjahren 2009 bis 2015 bei beiden Geschlechtern zusammengekommen um etwa 29%, was einen jährlichen Anstieg von etwa 5% bedeutet. Sowohl die standardisierte als auch die rohe bundesweite Diagnoseprävalenz ist von 0,247% im Jahr 2009 auf 0,318% im Jahr 2015 angestiegen (ca. 0,012% pro Jahr) (35). Die steigenden Prävalenzraten könnten unter anderem auf verbesserte Diagnosetechniken (34, 37) und Fortschritte in der Therapie zurückzuführen sein (34).

Da in der Studie von Holstiege et al. die Inzidenzzahlen lediglich für das Jahr 2015 berechnet wurden, sind keine Aussagen zu den zu erwartenden Entwicklungen im zeitlichen Verlauf möglich.

Es ist davon auszugehen, dass die von Holstiege et al. beobachtete Steigerung in der Erkrankungshäufigkeit direkt auf die Gruppe der 10-17-Jährigen übertragbar ist. In Tabelle 3-4 ist auf Basis der von Holstiege et al. ermittelten steigenden Prävalenzraten eine Fortschreibung der Prävalenz der pädiatrischen MS bis 2026 dargestellt.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz der pädiatrischen MS bis 2026

Prävalenz (%) ^a		2021	2022	2023	2024	2025	2026
0-14 Jahre	Mädchen	0,0013	0,0014	0,0015	0,0015	0,0016	0,0017
	Jungen	0,0013	0,0014	0,0015	0,0015	0,0016	0,0017
15-19 Jahre	Mädchen	0,0662	0,0694	0,0727	0,0762	0,0798	0,0837
	Jungen	0,0265	0,0278	0,0291	0,0305	0,0319	0,0335
a: Angaben bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten im jeweiligen Alterssegment, gemäß Fortschreibung auf Basis der Daten von (35)							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: 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)
Teriflunomid (AUBAGIO®)	1.231 (557-1.904)	1.081 (490-1.672)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Teriflunomid ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt (1). Gegenstand dieses Dossiers zur Nutzenbewertung ist die Zulassungserweiterung auf pädiatrische Patienten unter 18 Jahren, dementsprechend entspricht im folgenden Teil die Zielpopulation den pädiatrischen RRMS-Patienten mit einem Alter von 10 bis 17 Jahren.

Die von Reinhard et al. mit Hilfe des DMSG-Registers ermittelten Werte zur Inzidenz pädiatrischer MS-Patienten berücksichtigen lediglich Erkrankte bis zu einem Alter von 15 Jahren und unterschätzen damit die tatsächlichen Neuerkrankungsraten in der Zielpopulation (36). Gleiches gilt für die Untersuchung mit Hilfe der KVB-Daten von Daltrozzo et al. (39): Auch hier unterschätzt die betrachtete Population der 0-15-jährigen MS-

Patienten die geschätzte Prävalenz und Inzidenz der Zielpopulation. Des Weiteren betrachten Daltrozzo et al. die Prävalenz- und Inzidenzwerte in Bayern und bilden damit lediglich einen Teil der Versicherten in Deutschland ab. Auch Schmedt et al. beziehen sich bei ihren Berechnungen auf Daten von vier deutschen gesetzlichen Krankenkassen, was einer Teilerhebung entspricht (38). Die von Petersen et al. anhand des Morbi-RSA ermittelte Prävalenz bezieht sich auf Daten aus 2010 (37). Die aktuellsten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz erheben Holstiege et al. Bei der Untersuchung handelt es sich um eine Vollerfassung der Daten der vertragsärztlichen Verordnungen aller GKV-Versicherten aus den Jahren 2009 bis 2016 (35). Die ermittelten Werte können dementsprechend als valide angesehen werden und eignen sich zur weiteren Ableitung der Größe der Zielpopulation. Nach Fortschreibung der publizierten Werte bis 2021 ergibt sich eine absolute Fallzahl der Diagnoseprävalenz von Kindern und Jugendlichen mit MS von 1.672 (siehe Tabelle 3-6). Die tatsächliche Prävalenz kann aufgrund nicht diagnostizierter Fälle höher liegen. Der so ermittelte Wert umfasst Patienten außerhalb der dossierrelevanten Altersspanne: Kinder im Alter von 0-9 Jahren und Patienten, welche 18 und 19 Jahre alt sind. Aufgrund der Altersstruktur der Erkrankung kann angenommen werden, dass ein Großteil der 1.672 Patienten volljährig ist und somit eine Überschätzung des tatsächlichen Wertes vorliegt.

Tabelle 3-6: Gesamtzahl pädiatrischer MS-Patienten in Deutschland – Fortschreibung der Daten von Holstiege et al. auf das Jahr 2021

Altersgruppe	Geschlecht	MS-Prävalenz in % ^a	Versicherte, KM6-Statistik ^b	MS-Erkrankte
0-14 Jahre	Mädchen	0,0013	4.699.125	62
	Jungen	0,0013	4.960.730	66
15-19 Jahre	Mädchen	0,0662	1.635.088	1.083
	Jungen	0,0265	1.743.087	462
Summe 0-19 Jahre	Mädchen und Jungen			1.672

a: Angaben bezogen auf die Anzahl der GKV-Versicherten im jeweiligen Alterssegment, gemäß Fortschreibung auf Basis der Daten von (35)

b: KM 6-Statistik, Stichtag 01. Juli 2020 (42).

Die Berechnungen zu der Gesamtzahl der pädiatrischen MS-Patienten basieren auf Berechnungen mit ungerundeten Werten in Excel (43). Für eine bessere Übersichtlichkeit werden im Dossier jedoch gerundete Werte angegeben, weshalb hier bei einer direkten Berechnung anhand der im Dossier dargestellten Werte eine Abweichung des Ergebnisses entsteht.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MS: Multiple Sklerose

In der Nutzenbewertung von Fingolimod im Anwendungsgebiet MS ≥ 10 bis < 18 Jahre stimmen die Angaben zu den Patientenzahlen weitestgehend mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) angegebenen Werten zu den Fallzahlen überein (44, 45). Als Untergrenze zieht der pU eine Datenbankanalyse zu GKV-Verordnungen heran, welche etwa 55% aller bundesweit eingelösten GKV-Verordnungen abdeckt. Den Angaben entsprechend wurden im Jahr 2017 deutschlandweit für 406 pädiatrische Patienten ab zehn Jahren Rezepte für krankheitsmodifizierende MS-Therapien eingelöst (45). Fortgeschrieben auf das Jahr 2021 entspricht das 490 pädiatrischen MS-Patienten ab zehn Jahren in der GKV. Dieser Wert stellt

eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz im Anwendungsgebiet dar, da unbehandelte Personen unberücksichtigt bleiben.

Die beiden so ermittelten Werte können dementsprechend als Ober- und Untergrenze der tatsächlichen Prävalenz der pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit RRMS gesehen werden. Der Mittelwert von 1.081 der beiden Werte stellt eine realistische Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation dar.

Zur Ermittlung der Anteile der Patienten gemäß Fragestellung

- a) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist und
- b) Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

lassen sich aus der verfügbaren Literatur keine relevanten Daten entnehmen. In der Nutzenbewertung von Fingolimod gibt der G-BA für die Anzahl von Kindern und Jugendlichen von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die eine Eskalation der Therapie angezeigt ist, eine Spanne von ca. 60 bis 230 Patienten an. Für Kinder und Jugendliche von ≥ 10 und < 18 Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie, für die ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 angezeigt ist, gibt der G-BA eine Spanne von ca. 70 bis 250 Patienten an (44). Aufsummiert ergibt das eine Spanne von 130 bis 480 (Mittelwert: 305) pädiatrischer Patienten mit einer hochaktiven Erkrankung trotz Vorbehandlung in der GKV. Diese Population entspricht Fragestellung b) im vorliegenden Dossier. Um auf die Population aus Fragestellung a) zu kommen, kann die Anzahl der Patienten aus Fragestellung b) von der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit RRMS, wie bereits ermittelt, abgezogen werden. Dies entspricht einer Spanne von 360 bis 1.192 (Mittelwert: 776) therapienaiver pädiatrischer Patienten oder pädiatrischer Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Die Anzahl der pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit RRMS in der GKV und der privaten Krankenversicherung (PKV) ergibt sich aus der Verwendung des Anteils der GKV-Versicherten (73.274.000 Stand: März 2021) (46) an der Gesamtbevölkerung (83.356.000³) von 87,90%. Dieser Anteil liegt im Mittel bei 1.230 mit einer Untergrenze von 557 und einer Obergrenze von 1.902. Für Fragestellung a) entspricht das einer Spanne von 409-1.356

³ Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2020 auf Grundlage der 14. koordinierten Bevölkerungsvorberechnung, Variante 6, Auswirkung einer niedrigen Fertilität (47)

(Mittelwert: 883) Patienten in GKV und PKV sowie 148-546 (Mittelwert: 347) für Fragestellung b).

Tabelle 3-7: Größe der Zielpopulation - Subpopulationen

Population	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert
GKV und PKV			
Pädiatrische RRMS gesamt	557	1.902	1.230
Fragestellung a)	409	1.356	883
Fragestellung b)	148	546	347
GKV			
Pädiatrische RRMS gesamt	490	1.672	1.081
Fragestellung a)	360	1.192	776
Fragestellung b)	130	480	305
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PKV: Private Krankenversicherung, RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Teriflunomid (AUBAGIO®)	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Nicht belegt	1.081 (490-1.672)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Die Herleitung der Anzahl der pädiatrischen Patienten ab 10 Jahren mit RRMS in der GKV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben. Wie in Modul 4 B erläutert, konnte keine passende Studie identifiziert werden, um einen Zusatznutzen für Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs stützt sich auf aktuelle deutsche evidenzbasierte Therapieleitlinien zur Diagnose und Behandlung der MS sowie weitere Publikationen, die in dieser Literatur oder durch Suche in MEDLINE identifiziert wurden.

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

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde: die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der pädiatrischen MS basieren auf dem Versorgungsatlas-Bericht Epidemiologie der MS, vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet sowie weiteren öffentlich publizierten Quellen (siehe detaillierte Erläuterungen in Abschnitt 3.2.3). Gegebenenfalls notwendige Berechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und sind in der beigegefügteten Excel-Liste einsehbar. Die Angaben basieren auf Berechnungen mit ungerundeten Werten (43). Für eine bessere Übersichtlichkeit werden im Dossier jedoch gerundete Werte angegeben, weshalb es bei einer direkten Berechnung anhand der im Dossier dargestellten Werte ggf. zu Abweichungen des Ergebnisses kommen kann.

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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
2. Huppke P, Gärtner J. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische multiple Sklerose. 2016.
3. Stark W, Gärtner J. Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2019;167(4):282-91.
4. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. Biomedicines. 2020;8(4).
5. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.
6. Gharagozloo M, Gris KV, Mahvelati T, Amrani A, Lukens JR, Gris D. NLR-Dependent Regulation of Inflammation in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2017;8:2012.
7. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. Annu Rev Immunol. 2014;32:257-81.
8. 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]
9. Buzzard K, Chan WH, Kilpatrick T, Murray S. Multiple Sclerosis: Basic and Clinical. Adv Neurobiol. 2017;15:211-52.
10. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. Neuroimaging Clin N Am. 2008;18(4):589-622.
11. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. Annu Rev Med. 2012;63:389-404.
12. Pithadia A, Jain S, Naval A. Pathogenesis and treatment of multiple sclerosis (MS). The Internet Journal of Neurology. 2008. 10(2)Verfügbar unter: <https://print.ispub.com/api/0/ispub-article/3764>. [Zugriff am: 07.05.2021]

13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
14. Cinar BP, Yorgun YG. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):S69-S75.
15. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-061. Datum des Gesprächs: 27. Mai 2020.
17. Caon C. Maximising therapeutic outcomes in patients failing on current therapy. *J Neurol Sci*. 2009;277 Suppl 1:S33-6.
18. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):50-8.
19. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.
20. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
21. The Multiple Sclerosis Coalition. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Principles and Current Evidence - A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. 2019. Verfügbar unter: http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color. [Zugriff am: 07.05.2021]
22. Ziemssen T, Thomas K. Treatment optimization in multiple sclerosis: how do we apply emerging evidence? *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):509-11.
23. Arnon R, Aharoni R. Glatiramer Acetate: from Bench to Bed and Back. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(3):151-7.
24. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2020.
25. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadnov R, Weinstock-Guttman B. Interferon beta for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11).
26. Bayer AG. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml. Stand: Oktober 2020.
27. Biogen Netherlands B.V. Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen. Stand: September 2019.
28. Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: Recent findings and new perspectives. *Pharmacol Ther*. 2018;185:34-49.
29. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) - Modul 2: Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2838/2018-12-14_Modul2_Fingolimod.pdf. [Zugriff am: 16.04.2021]
30. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(1):72-80.

31. 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.
32. Genzyme Corporation. NCT02201108 - Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108>. [Zugriff am: 13.03.2020]
33. Vermersch P, Suchet L, Colamarino R, Laurendeau C, Detournay B. An analysis of first-line disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis using the French nationwide health claims database from 2014-2017. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102521.
34. The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition. 2020. Verfügbar unter: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. [Zugriff am: 07.05.2021]
35. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. 2017. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V12_1.pdf. [Zugriff am: 07.05.2021]
36. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, Von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture–new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *European journal of neurology*. 2014;21(4):654-9.
37. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance. *Nervenarzt*. 2014;85(8):990-8. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung.
38. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology*. 2017;49:91-8.
39. Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E, Schneider A, Hemmer B. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Frontiers in neurology*. 2018;9:871.
40. Blaschek A, Müller-Felber W, Heinen F, Huppke P. S1-Leitlinie: Pädiatrische Multiple Sklerose. *Bayerisches Ärzteblatt*. 2017(5):200 - 5.
41. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone I, Anlar B, Amato M, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016;87:S74-S81.
42. Bundesgesundheitsministerium (BMG). KM 6-Statistik. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=90282585&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=47377391&p_version=3&D.000=1&D.002=2&D.003=2&D.008=3&D.009=2. [Zugriff am: 23.04.2021]
43. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Teriflunomid (AUBAGIO®) zur Behandlung der pädiatrischen schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. 2021.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose). Stand: 20. Juni 2019.
45. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fingolimod (Gilenya®) - Modul 3: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (Subpopulation D) Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 14.12.2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2839/2018-12-14_Modul3D_Fingolimod.pdf. [Zugriff am: 16.04.2021]
46. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. KF21BUND. Stand: März 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
47. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9). 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 07.05.2021]

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-9 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 3-9: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) <i>Filmtabletten</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	Kontinuierlich einmal täglich 1 Tablette	365	1
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) <i>Filmtabletten</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	Kontinuierlich einmal täglich 1 Tablette	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich dreimal wöchentlich 1 Injektion	156,4	1
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich jeden zweiten Tag 1 Injektion	182,5	1
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich einmal täglich 1 Injektion	365	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	Kontinuierlich einmal täglich 1 Hartkapsel	365	1
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	Kontinuierlich einmal täglich 1 Hartkapsel	365	1

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)
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. Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. μg: Mikrogramm; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Wirkstoffes Teriflunomid und für die zVT Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Fingolimod wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen (1-5).

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Teriflunomid

Für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren hängt die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Gewicht ab:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 14 mg Teriflunomid.
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 7 mg Teriflunomid.

Pädiatrische Patienten, die ein stabiles Körpergewicht über 40 kg erreichen, sollten zur einmal täglichen Gabe einer Filmtablette mit 14 mg Teriflunomid übergehen.

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden und können zusammen mit Nahrung oder ohne eingenommen werden (1).

Behandlungsmodus zVT

Interferon beta-1a

Für pädiatrische Patienten im Alter von 2-17 Jahren wird eine dreimal wöchentliche subkutane Injektion von 44 μg Interferon beta-1a empfohlen. Eine Injektion von 22 μg ebenfalls dreimal

pro Woche subkutan injiziert wird nur für Patienten empfohlen, welche die höhere Dosierung nicht vertragen (3).

Interferon beta-1b

Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung von Interferon beta-1b 250 µg jeden zweiten Tag, subkutan injiziert (5).

Glatirameracetat

Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung von Glatirameracetat 20 mg als einmal tägliche subkutane Anwendung zur Selbstinjektion. Um das Risiko möglicher Irritationen oder Schmerzen an der Injektionsstelle zu verringern, ist die Injektionsstelle bei jeder Injektion zu wechseln. Mögliche Injektionsstellen sind Bauch, Arme, Hüften oder Oberschenkel (4).

Fingolimod

Für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren hängt die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Fingolimod vom Gewicht ab:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg erhalten einmal täglich oral eine Hartkapsel mit 0,5 mg Fingolimod.
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤40 kg erhalten einmal täglich oral eine Hartkapsel mit 0,25 mg Fingolimod.

Pädiatrische Patienten, die mit 0,25 mg Fingolimod-Hartkapseln beginnen und später ein stabiles Körpergewicht über 40 kg erreichen, sollten auf die Gabe der 0,5 mg Fingolimod-Hartkapseln übergehen.

Die Hartkapseln sollen immer im Ganzen geschluckt werden, ohne sie zu öffnen und können zusammen mit Nahrung oder ohne eingenommen werden (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) <i>Filmtabletten</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	Kontinuierlich	365
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) <i>Filmtabletten</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich	156,4
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich	182,5
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Kontinuierlich	365
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	Kontinuierlich	365
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	Kontinuierlich	365
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. Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. µg: Mikrogramm; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	365	14 mg	5.110 mg
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	365	7 mg	2.555 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) Fertigspritzen	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	156,4	44 µg	6,88 mg
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	182,5	250 µg	45,63 mg
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) Fertigspritzen	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	365	20 mg	7.300 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) Hartkapseln	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	365	0,5 mg	182,5 mg
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) Hartkapseln	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	365	0,25 mg	91,25 mg
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. µg: Mikrogramm; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen (1).

Verbrauch zu bewertendes Arzneimittel: Teriflunomid

Die Gabe von Teriflunomid erfolgt kontinuierlich. Für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren hängt die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Gewicht ab:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 14 mg Teriflunomid
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤40 kg erhalten einmal täglich oral eine Filmtablette mit 7 mg Teriflunomid.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr für Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg von 5.110 mg Teriflunomid in Form von 365x14 mg-Filmtabletten. Für

Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.555 mg Teriflunomid in Form von 365x7 mg-Filmdoublets.

Verbrauch zVT

Interferon beta-1a

Die Gabe von Interferon beta-1a erfolgt kontinuierlich. Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung von Interferon beta-1a 44 µg dreimal wöchentlich verabreicht als subkutane Injektion. Bei Behandlungsbeginn kann mit einer Titration von 20% der endgültigen Dosis in den Wochen 1-2 begonnen, in den Wochen 3-4 auf 50% erhöht und ab Woche 5 die volle Dosis verabreicht werden. Eine niedrigere Dosierung von 22 µg, ebenfalls dreimal wöchentlich subkutan injiziert, wird nur zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die nach Ansicht des behandelnden Arztes die höhere Dosierung nicht vertragen.

Die Titrationsphase von Interferon beta-1a wird bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs sowie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da es sich bei der Behandlung um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr von 6,88 mg Interferon beta-1a in Form von 156,4 Fertigspritzen.

Interferon beta-1b

Die Gabe von Interferon beta-1b erfolgt kontinuierlich. Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung von Interferon beta-1b 250 µg (8,0 Mio. IU), enthalten in 1 mL der rekonstituierten Lösung, jeden zweiten Tag subkutan injiziert. Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 62,5 µg jeden zweiten Tag begonnen werden und langsam auf die empfohlene Dosis von 250 µg gesteigert werden.

Die Titrationsphase von Interferon beta-1b wird bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs sowie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da es sich bei der Behandlung um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr von 45,63 mg Interferon beta-1b in Form von 182,5 Injektionen.

Glatirameracetat

Die Gabe von Glatirameracetat erfolgt kontinuierlich. Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung von Glatirameracetat 20 mg als einmal tägliche subkutane Anwendung als Selbstinjektion.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr von 7.300 mg Glatirameracetat in Form von 365 Fertigspritzen.

Fingolimod

Die Gabe von Fingolimod erfolgt kontinuierlich. Für pädiatrische Patienten ab 10 Jahren hängt die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Fingolimod vom Gewicht ab:

- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg erhalten einmal täglich oral eine Hartkapsel mit 0,5 mg Fingolimod.
- pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg erhalten einmal täglich oral eine Hartkapsel mit 0,25 mg Fingolimod.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr für Patienten mit einem Körpergewicht >40 kg von 182,5 mg Fingolimod in Form von 365x0,5 mg-Hartkapseln. Für Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg ergibt sich ein Jahresverbrauch von 91,25 mg Fingolimod in Form von 365x0,25 mg-Hartkapseln.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®)	(AUBAGIO®) 14 mg Filmtabletten, 28 Stück (PZN: 03118096): 1.029,87 €	1.028,10 € (1029,87 €-0 €-1,77 €)
	(AUBAGIO®) 14 mg Filmtabletten, 84 Stück (PZN: 03118162): 3.020,52 €	3.018,75 € (3.020,52 €-0 €-1,77 €)
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®)	Derzeit noch nicht verfügbar ^a	Derzeit noch nicht verfügbar ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®)	(Rebif®) 44 µg/0,5 mL Injektionslösung in einer Patrone, 4 Stück (PZN: 05352761) 1.972,62 €	1.798,74 € (1972,62 €-172,11 €-1,77 €)
	(Rebif®) 44 µg/0,5 mL Injektionslösung in einer Patrone, 12 Stück (PZN: 06575871) 5.803,09 €	5.285,00 € (5.803,09 €-516,32 €-1,77 €)
	(Rebif®) 44 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 12 Stück (PZN: 00101936) 1.931,00 €	1.760,86 € (1.931,00 €-168,37 €-1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
	(Rebif®) 44 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück (PZN: 13924993) 5.678,26 €	5.171,39 € € (5.678,26 €-505,10 €-1,77 €)
	(Rebif®) 44 µg Injektionslösung in einem Fertigpen, 12 Stück (PZN: 07777217) 1.972,62 €	1.783,64 € (1.972,62 €-187,21 €-1,77 €)
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®)	(Extavia®) 250 µg/mL, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 15 Stück (PZN: 7012992) 1.513,64 €	1.440,56 € (1.513,64 €-71,31 €-1,77 €)
	(Extavia®) 250 µg/mL, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 42 Stück (PZN: 5900435) 4.136,19 €	3.864,34 € (4.136,19 €-270,08 €-1,77 €)
	(Extavia®) 250 µg/mL, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 45 Stück (PZN: 9013174) 4.427,53 €	4.208,40 € (4.427,53 €-217,36 €-1,77 €)
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®)	(Clift®) 20 mg/mL, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 30 Stück (PZN: 11612692) 1.160,60 €	1.104,28 € (1.160,60 €-54,55 €-1,77 €)
	(Clift®) 20 mg/mL, Injektionslösung in einer Fertigspritze, 90 Stück (PZN: 11612700) 3.400,75 €	3.235,32 € (3.400,75 €-163,66 €-1,77 €)
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	(Gilenya®) 0,5 mg, Hartkapseln, 28 Stück (PZN: 6839695) 1.737,05 €	1.735,28 € (1.737,05 €-0 €-1,77 €)
	(Gilenya®) 0,5 mg, Hartkapseln, 98 Stück (PZN: 7713335) 5.936,23 €	5.934,46 € (5.936,23 €-0 €-1,77 €)
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®)	(Gilenya®) 0,25 mg, Hartkapseln, 28 Stück (PZN: 14240328) 1.737,05 €	1.735,28 € (1.737,05 €-0 €-1,77 €)
a: Da sich Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor. µg: Mikrogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.; mg: Milligramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01.05.2021		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-12 genannten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.05.2021 entnommen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden – sofern zutreffend und tatsächlich gegenüber den Kostenträgern gemäß Lauer-Taxe anfallend – zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pU, 6% für nicht-festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Für die Ermittlung und Darstellung der Jahrestherapiekosten werden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und in Vertrieb befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sondern nur für den Einsatz im Krankenhaus (Klinikpackungen) zugelassen sind, sowie (Re-)Importe werden für die Kostendarstellung nicht herangezogen.

Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine chronische Erkrankung handelt, die eine kontinuierliche Therapie bedarf, ist davon auszugehen, dass in der Regel auch ausschließlich Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Folglich werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT auf Basis der jeweils größten bzw. wirtschaftlichsten verfügbaren Packungsgröße, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs gemäß Fachinformation nötig ist, dargestellt. Die Einzelpreise der Packungen können in Tabelle 3-12 ersehen werden.

Zu bewertendes Arzneimittel: Teriflunomid

Für Teriflunomid beträgt der Abgabepreis des pU

- 805,84 € für AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten, 28 Stück
- 2.417,51 € für AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten, 84 Stück

Die resultierenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der AVP von AUBAGIO® 14 mg in der Packungsgröße 28 Filmtabletten beträgt 1.029,87 € (inkl. 19% MwSt.). Für die Packung AUBAGIO® 14 mg mit 84 Filmtabletten wurde ein AVP in Höhe von 3.020,52 € ermittelt. Da sich Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.

Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) in Höhe von 1.028,10 € (14 mg Filmtabletten, 28 Stück) und 3.018,75 € (14 mg Filmtabletten, 84 Stück).

Bezogen auf die Kosten pro Filmtablette ist in der 14 mg-Dosierung die Packung mit den 84 Filmtabletten die günstigste Packung und somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten die relevante Bezugsgröße.

Kosten der zVT

Die Kosten der zVT Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®), Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®), Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) und Fingolimod 0,5 mg bzw. 0,25 mg (Gilenya®) ergeben sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie in Tabelle 3-12 angegeben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 Fachinformation 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	Keine	-	-
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	Keine	-	-

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-	-
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-	-
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-	-
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	Keine	-	-
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	Keine	-	-
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. µg: Mikrogramm; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-5).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu bewertendes Arzneimittel: Teriflunomid

Laut Fachinformation muss vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid 14 mg/7 mg (AUBAGIO®) eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist vor Therapiestart eine Überprüfung des Blutdrucks und der Leberfunktion anhand der

Alaninaminotransferase (ALT)- und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)-Werte durchzuführen sowie eine Überprüfung des großen Blutbildes einschließlich des Differenzialblutbildes mit Leukozyten und Thrombozyten.

Auch während der Behandlung sollten der Blutdruck und die Leberfunktion anhand des ALT/SGPT-Werts durch regelmäßige Kontrollen beobachtet werden. Bei klinischen Anzeichen und Symptomen wie ungeklärte Übelkeit, Erbrechen oder Abdominalschmerz ist ebenfalls eine Erhebung des ALT/SGPT-Werts indiziert. Bei klinischen Anzeichen und Symptomen wie Infektionen sollte das große Blutbild kontrolliert werden (1).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zVT

Interferon beta-1a

Laut Fachinformation wird während der Behandlung mit Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) eine Überwachung des Gesamtblutbildes mit Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl und der chemischen Blutwerte einschließlich Leberfunktionstests empfohlen. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten regelmäßig während der Behandlung empfohlen (3).

Interferon beta-1b

Patienten mit vorbestehenden relevanten Herzerkrankungen sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands überwacht werden.

Vor und während der Behandlung wird empfohlen, ein großes Blutbild einschließlich differenzieller Bestimmung der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zu erstellen sowie klinisch-chemische Parameter einschließlich der Leberwerte (z. B. ALT/SGPT) zu bestimmen.

Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in der Anamnese oder bei medizinischer Indikation werden regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests empfohlen (5).

Glatirameracetat

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte während der Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) die Nierenfunktion überwacht werden (4).

Fingolimod

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod 0,25 mg/0,5 mg (Gilenya®) sind diverse Tests angezeigt:

- Bei Patienten im gebärfähigen Alter muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.
- Patienten müssen auf ihre Immunität gegen Varizellen überprüft werden. Bei fehlender Immunität sollte ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen.

- Es sollte ein aktuelles großes Blutbild vorliegen. Dieses ist regelmäßig während der Behandlung zu wiederholen.
- Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und sechs Stunden nach der ersten Dosis mit einem Elektrokardiogramm und Blutdruckmessungen überwacht werden.
- Bei Vorliegen signifikanter kardialer Erkrankungen wie sinusatrialen Blockierungen sollten vor Behandlungsbeginn zusätzliche kardiovaskuläre Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Während der Behandlung muss eine Überwachung der Hautläsionen gewährleistet sein.

Etwa drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod wird eine ophtalmologische Beurteilung empfohlen. Für Patienten mit Diabetes Mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis wird die ophtalmologische Beurteilung auch vor Behandlungsbeginn und wiederholt während der Behandlung empfohlen (2).

Fazit

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen auf die entsprechenden Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT stellen die in den Fachinformationen genannten Leistungen keine regelhaften Unterschiede zwischen den Behandlungen dar und entsprechen damit gemäß § 4 Abs. 8 der AM-NutzenV nicht der Definition der zusätzlichen GKV-Leistungen. In den Nutzenbewertungsverfahren zu Teriflunomid und Fingolimod sieht der G-BA ebenfalls keine regelhaften Unterschiede bei der Behandlung mit den betrachteten Therapien. Dementsprechend werden keine zusätzlichen GKV-Kosten angerechnet (6, 7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

In Anlehnung an die Beschlüsse des G-BA zu Teriflunomid und Fingolimod werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen angerechnet (6, 7).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	Keine	-
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	Keine	-

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) <i>Fertigspritzen</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	Keine	-
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	Keine	-
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	Keine	-
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. µg: Mikrogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teriflunomid 14 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg	13.117,19 €	-	-	13.117,19 €
Teriflunomid 7 mg (AUBAGIO®) Filmtabletten	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg	Derzeit noch nicht verfügbar ^a	-	-	Derzeit noch nicht verfügbar ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Interferon beta-1a 44 µg (Rebif®) Fertigspritzen	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	22.470,92 € ^b	-	-	22.470,92 € ^b
Interferon beta-1b 250 µg/mL (Extavia®) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	16.791,48 € €	-	-	16.791,48 €
Glatirameracetat 20 mg/mL (Clift®) Fertigspritzen	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS, Fragestellung a) und b)	13.121,02 €	-	-	13.121,02 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht >40 kg, Fragestellung b)	22.102,84 €	-	-	22.102,84 €
Fingolimod 0,25 mg (Gilenya®) <i>Hartkapseln</i>	Pädiatrische Patienten ab 10 Jahren mit RRMS und einem Körpergewicht ≤40 kg, Fragestellung b)	22.620,61 €	-	-	22.620,61 €
Fragestellung a): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. Fragestellung b): Kinder und Jugendliche von ≥10 bis <18 Jahren mit RRMS, mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. a: Da sich Teriflunomid in der Wirkstärke 7 mg in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor. b: Die Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung basieren auf Berechnungen mit ungerundeten Werten in Excel (8). Für eine bessere Übersichtlichkeit werden im Dossier jedoch gerundete Werte angegeben, weshalb hier bei einer direkten Berechnung anhand der im Dossier dargestellten Werte eine Abweichung des Ergebnisses entsteht. µg: Mikrogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mL: Milliliter; RRMS: Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 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.

Aus der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenz und Inzidenz wurde eine Zielpopulation von 1.081 Patienten abgeleitet, die für eine Therapie mit Teriflunomid im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich in Frage kommen. Zur Behandlung der RRMS bei Kindern und Jugendlichen sind Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat und Fingolimod zugelassen. Trotz einer sehr wahrscheinlichen Präferenz der Patienten für eine orale Therapie ist eine Therapieumstellung bei Patienten, die derzeit mit den etablierten Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 gut eingestellt sind, medizinisch nicht immer sinnvoll. Sie werden nur zu einem geringen Anteil auf eine neue Therapieform wechseln, so dass diese Patienten als nicht unmittelbar zu versorgender Anteil bestimmt werden.

Für pädiatrische MS-Patienten wird bei fortgesetzter Krankheitsaktivität trotz verlaufsmodifizierender Therapie ein Wechsel des Wirkprinzips der Behandlung empfohlen. Hierbei muss patientenindividuell entschieden werden, ob ein Wechsel innerhalb der Basismedikation oder aber eine Eskalationstherapie (z. B. Fingolimod; Wirksamkeitskategorie 2 (siehe Tabelle 3-2)) angezeigt ist (9). Da die Therapieentscheidung patientenindividuell erfolgt, ist eine Abschätzung der Versorgungsanteile aktuell nicht möglich.

Bei folgenden Patientengruppen ist Teriflunomid gemäß Fachinformation kontraindiziert (1):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden oder stillende Frauen
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion, des Immunstatus oder der Nierenfunktion sowie mit schwerer Hypoproteinämie
- Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis sich diese zurückgebildet hat.

Zur Häufigkeit der genannten Teilpopulationen und Kontraindikationen liegen keine Angaben vor, so dass eine Reduktion der geschätzten Zielpopulationsgröße nicht exakt vorgenommen werden kann.

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

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.

Die in Abschnitt 3.2.2 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotenzial im Rahmen der GKV dar. Auf Basis der zuvor genannten Gründe wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Teriflunomid in Frage kommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). 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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV zu gewährleisten.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch der hier betrachteten Arzneimittel basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Teriflunomid (AUBAGIO®) sowie der zVT wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.05.2021 entnommen.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurden ebenfalls die jeweiligen Fachinformationen herangezogen.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (Abschnitt 3.3.3) sowie die jeweiligen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4) sind anhand der Excel Tabelle nachvollziehbar. Die Angaben basieren auf Berechnungen mit ungerundeten Werten (8). Für eine bessere Übersichtlichkeit werden im Dossier jedoch gerundete Werte angegeben, weshalb es bei einer direkten Berechnung anhand der im Dossier dargestellten Werte ggf. zu Abweichungen des Ergebnisses kommen kann.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Eine systematische Literaturrecherche für Abschnitt 3.3 wurde nicht durchgeführt.

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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2020.
3. Merck Europe B.V. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Dezember 2020.
4. Mylan. Fachinformation CLIFT® 20 mg/ml. Stand: Februar 2020.
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Extavia®. Stand: Oktober 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid. 2014.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose). 2019.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Preiskalkulation von Teriflunomid (AUBAGIO®) zur Behandlung der pädiatrischen schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. 2021.
9. 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]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Teriflunomid (AUBAGIO®) entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Teriflunomid beträgt bei Erwachsenen 14 mg einmal täglich.

Kinder und Jugendliche (ab 10 Jahren)

Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (ab 10 Jahren) ist abhängig vom Körpergewicht:

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht > 40 kg: 14 mg einmal täglich
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg: 7 mg einmal täglich.

Erreichen Kinder und Jugendliche ein stabiles Körpergewicht von mehr als 40 kg, sollten sie auf 14 mg einmal täglich umgestellt werden.

Die Filmtabletten können zusammen mit Nahrung oder ohne eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

AUBAGIO sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich keiner Dialyse unterziehen, nicht erforderlich.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die sich der Dialyse unterziehen, wurden nicht untersucht. Teriflunomid ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht erforderlich. Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche (unter 10 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teriflunomid bei Kindern im Alter unter 10 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C).
- Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6. der Fachinformation)
- Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS).
- Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.
- Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist.
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***Überwachung****Vor der Behandlung*

Vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes untersucht werden:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
- Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten

Während der Behandlung

Während der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes überwacht werden:

- Blutdruck
 - Regelmäßige Kontrolle
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
 - Die Leberenzyme sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung mindestens alle vier Wochen und danach regelmäßig überprüft werden.
 - Erwägen Sie eine zusätzliche Überwachung, wenn AUBAGIO bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder zusammen mit anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln angewendet wird oder bei klinischen Anzeichen und Symptomen, wie z. B. ungeklärter Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Müdigkeit, vermindertem Appetit oder Ikterus und/oder dunklem Urin. Die Leberenzyme sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung alle zwei Wochen und danach mindestens alle 8 Wochen für mindestens zwei Jahre ab Behandlungsbeginn überprüft werden.
 - Bei Erhöhungen der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen.
- Bei klinischen Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) sollte das große Blutbild kontrolliert werden.

Verfahren zur beschleunigten Elimination

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden, wobei es aufgrund individueller Unterschiede bei der Clearance der Substanz bis zu 2 Jahre dauern kann. Ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid angewendet werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2 der Fachinformation für Einzelheiten des Verfahrens).

Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, wurde eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Erhöhungen traten meistens innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Es wurden Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI) während der Behandlung mit Teriflunomid beobachtet, manchmal lebensbedrohliche. Die meisten Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens traten mehrere Wochen oder mehrere Monaten nach Teriflunomid-Behandlungsbeginn auf; ein arzneimittelbedingter Leberschaden kann jedoch auch nach längerer Anwendung auftreten.

Das Risiko für erhöhte Leberenzyme und einen arzneimittelbedingten Leberschaden unter Teriflunomid könnte bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, gleichzeitiger Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und/oder Patienten, die bedeutende Mengen an Alkohol konsumieren, erhöht sein. Patienten sollten daher engmaschig im Hinblick auf die Anzeichen und Symptome eines Leberschadens überwacht werden.

Die Behandlung mit Teriflunomid sollte abgebrochen werden und das Verfahren zur beschleunigten Elimination in Betracht gezogen werden, wenn ein Verdacht auf Leberschäden besteht. Wenn eine Erhöhung der Leberenzyme (mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze [ULN]) bestätigt wird, sollte die Teriflunomid-Behandlung abgesetzt werden.

Im Falle eines Absetzens der Behandlung sollte die Überwachung der Leberwerte bis zur Normalisierung der Transaminasenspiegel weitergeführt werden.

Hypoproteinämie

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

Blutdruck

Es kann während der Behandlung mit Teriflunomid zu Erhöhungen des Blutdrucks kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck muss vor Beginn der Teriflunomid-Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Eine Erhöhung des Blutdrucks sollte vor und während der Behandlung mit Teriflunomid angemessen behandelt werden.

Infektionen

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

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme von schwerwiegenden Infektionen unter Teriflunomid beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt, sollte aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von Teriflunomid ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen und der Nutzen und die Risiken vor einer Wiederaufnahme der Therapie erneut beurteilt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit kann eine beschleunigte Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die AUBAGIO erhalten, sollten angewiesen werden, Symptome von Infektionen einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infektionen sollten die

Behandlung mit AUBAGIO nicht beginnen, bevor sich die Infektion(en) zurückgebildet hat (haben).

Die Sicherheit von Teriflunomid bei Patienten mit latenter Tuberkuloseinfektion ist nicht bekannt, da in klinischen Studien kein systematisches Tuberkulosescreening durchgeführt wurde. Tuberkulosescreening positiv getestete Patienten sollen vor Beginn der Therapie mit einer medizinischen Standardtherapie angemessen behandelt werden.

Reaktionen der Atemwege

Es wurde über interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) in Verbindung mit Teriflunomid nach der Markteinführung berichtet. ILD sowie Verschlechterung einer vorbestehenden ILD wurden unter Behandlung mit Leflunomid, der Muttersubstanz von Teriflunomid, berichtet. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, bei denen in der Vorgeschichte eine ILD unter der Behandlung mit Leflunomid auftrat.

ILD kann akut zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten und ein variables klinisches Erscheinungsbild aufweisen. ILD kann tödlich verlaufen. Neu auftretende oder sich verschlechternde Lungensymptome, wie etwa anhaltender Husten und Dyspnoe, können ggf. ein Grund für den Abbruch der Therapie und weitere entsprechende Untersuchungen sein. Wenn ein Absetzen des Arzneimittels erforderlich ist, sollte die Einleitung einer beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

Hämatologische Wirkungen

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

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

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

Hautreaktionen

Es wurden Fälle schwerwiegender Hautreaktionen mit manchmal tödlichem Ausgang einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und

Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) unter AUBAGIO berichtet.

Wenn Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut (ulzerative Stomatitis) beobachtet werden, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom oder Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche andere möglicherweise mit den Hautreaktionen in Verbindung stehende Behandlung beendet und unverzüglich ein Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden. In diesen Fällen darf den Patienten Teriflunomid nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Erneutes Auftreten von Psoriasis (einschließlich pustulöser Psoriasis) und Verschlimmerung der zuvor bestehenden Psoriasis wurden im Rahmen der Anwendung von Teriflunomid berichtet. Ein Absetzen der Behandlung und die Einleitung eines beschleunigten Eliminationsverfahrens können unter Berücksichtigung der Erkrankung des Patienten und der Anamnese in Erwägung gezogen werden.

Periphere Neuropathie

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

Impfung

In zwei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Impfungen mit inaktivierten Neoantigenen (Erstimpfung) oder mit Recall-Antigenen (Wiederholungsimpfung), die während einer Therapie mit AUBAGIO durchgeführt wurden, sicher und wirksam waren. Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Risiko für Infektionen bergen und sollte daher vermieden werden.

Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

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

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

Wechsel zu oder von AUBAGIO

Auf Grundlage der klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid zusammen mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat ist keine Wartezeit erforderlich, wenn die Behandlung mit Teriflunomid nach einer Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat oder die Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat nach einer Behandlung mit Teriflunomid begonnen werden soll.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Natalizumab kann eine gleichzeitige Exposition und somit eine gleichzeitige Immunwirkung bis zu 2-3 Monate nach Beenden der Behandlung mit Natalizumab auftreten, wenn die Behandlung mit AUBAGIO unverzüglich begonnen wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten von Natalizumab zu AUBAGIO wechseln.

Auf Grundlage der Halbwertszeit von Fingolimod ist ein therapiefreier Zeitraum von 6 Wochen zur Clearance aus dem Blutkreislauf erforderlich und ein Zeitraum von 1 bis 2 Monaten für eine Normalisierung der Lymphozytenzahl nach Absetzen von Fingolimod notwendig. Der Beginn der Behandlung mit AUBAGIO innerhalb dieses Zeitraums führt zu einer gleichzeitigen Exposition gegenüber Fingolimod. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

Bei MS-Patienten betrug die mediane Halbwertszeit nach wiederholten Dosen von 14 mg etwa 19 Tage. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit AUBAGIO zu beenden, führt der Beginn anderer Therapien innerhalb des Zeitraum von 5 Halbwertszeiten (etwa 3,5 Monate, wobei es bei einigen Patienten länger dauern kann) zur gleichzeitigen Exposition gegenüber AUBAGIO. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

Interferenz mit der Bestimmung des ionisierten Kalziumspiegels

Bei der Messung des ionisierten Kalziumspiegels können sich unter Behandlung mit Leflunomid und/oder Teriflunomid (dem aktiven Metaboliten von Leflunomid) je nach dem verwendeten Analysator für die Analyse des ionisierten Kalziums (d.h. der Art des Blutgasanalysators) falsch niedrige Werte ergeben. Daher muss die Plausibilität eines beobachteten niedrigen ionisierten Kalziumspiegels bei Patienten unter Leflunomid oder Teriflunomid hinterfragt werden. Werden die Messungen angezweifelt, so wird empfohlen, den Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspiegel im Serum zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche**Pankreatitis**

In der klinischen pädiatrischen Studie wurden bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, Fälle von Pankreatitis, einige davon akut, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Klinische Symptome waren unter anderem Abdominalschmerz, Übelkeit und/oder Erbrechen. Bei diesen Patienten waren die Amylase- und Lipasewerte im Serum erhöht. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten reichte von wenigen Monaten bis zu drei Jahren. Patienten sollten über die spezifischen Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf Pankreatitis sollten die Pankreasenzyme und damit zusammenhängende Laborparameter bestimmt werden.

Bei einer bestätigten Pankreatitis sollte Teriflunomid abgesetzt und ein Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lactose

AUBAGIO-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Pharmakokinetische Wechselwirkungen anderer Wirkstoffe mit Teriflunomid

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

Starke Cytochrom-P450-(CYP)- und Transporter-Induktoren

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

Colestyramin oder Aktivkohle

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Teriflunomid mit anderen Wirkstoffen

Wirkung von Teriflunomid auf CYP2C8-Substrat: Repaglinid

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

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

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren $C_{\max}$ und AUC_{0-24} von Ethinylestradiol (1,58- bzw. 1,54-fach) und der $C_{\max}$ und AUC_{0-24} von Levonorgestrel (1,33- bzw. 1,41-fach). Obwohl nicht zu erwarten ist, dass diese Wechselwirkung von Teriflunomid die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt, sollte dies bei der Auswahl oraler Kontrazeptiva (ggf. Wechsel) bei einer gleichzeitigen Einnahme von Teriflunomid beachtet werden.

Wirkung von Teriflunomid auf CYP1A2-Substrat: Koffein

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

Wirkung von Teriflunomid auf Warfarin

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

Wirkung von Teriflunomid auf Substrate des organischen Anionen-Transporters 3 (OAT3)

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

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

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

und Symptome einer übermäßigen Exposition gegenüber den Arzneimitteln überwacht und eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Anwendung bei Männern

Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryo-fetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teriflunomid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Teriflunomid kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teriflunomid und danach so lange, wie die Plasmaspiegel von Teriflunomid über 0,02 mg/l liegen, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Während dieses Zeitraums sollten Frauen mit ihrem behandelnden Arzt sprechen, wenn sie planen, die Verhütungsmethode abzusetzen oder zu wechseln. Mädchen und/oder Eltern/Betreuungspersonen von Mädchen müssen über die Notwendigkeit informiert werden, den behandelnden Arzt zu benachrichtigen, sobald beim mit AUBAGIO behandelten Mädchen die Menstruation einsetzt. Neue Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten über Verhütungsmethoden und das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Eine Überweisung an einen Gynäkologen sollte erwogen werden.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, im Falle eines Ausbleibens der Menstruation oder jeglicher anderer Gründe für den Verdacht auf das Bestehen einer Schwangerschaft unverzüglich AUBAGIO abzusetzen und ihren Arzt zu benachrichtigen, um einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sollte dieser positiv sein, müssen der Arzt und die Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Es ist möglich, dass ein rasches Senken der Blutspiegel von Teriflunomid durch das Einleiten eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination wie im Folgenden beschrieben beim ersten Ausbleiben der Menstruation das Risiko für den Fetus senkt.

Bei Frauen, die eine Teriflunomid-Behandlung erhalten und schwanger werden möchten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden, und es ist zu empfehlen, ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchzuführen, um schneller einen Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l zu erreichen (siehe unten).

Wenn kein Verfahren zur beschleunigten Elimination angewendet wird, ist zu erwarten, dass es durchschnittlich 8 Monate dauert, bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden.

Allerdings kann es bei einigen Patienten bis zu 2 Jahre dauern, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht werden. Daher sollten die Plasmaspiegel von Teriflunomid gemessen werden, bevor eine Frau versucht, schwanger zu werden. Wenn festgestellt wurde, dass eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l erreicht wurde, muss die Plasmakonzentration nach einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen erneut gemessen werden. Wenn die Plasmakonzentrationen bei beiden Messungen unter 0,02 mg/l liegen, ist kein Risiko für den Fetus zu erwarten.

Für weitere Informationen zur Testmethode, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer oder dessen örtlichem Vertreter in Verbindung (siehe Abschnitt 7 der Fachinformation).

Verfahren zur beschleunigten Elimination

Nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid:

- Verabreichung von Colestyramin 8 g dreimal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen oder Colestyramin 4 g dreimal täglich, wenn Colestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird.
- Alternativ 50 g Aktivkohlepulver, verabreicht alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 11 Tagen.

Allerdings ist auch nach Durchführung eines der beiden Verfahren zur beschleunigten Elimination eine Überprüfung durch zwei separate Plasmaspiegelbestimmungen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen sowie eine Wartezeit von anderthalb Monaten zwischen der ersten Feststellung einer Plasmakonzentration unter 0,02 mg/l und der Fertilisation erforderlich.

Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Gestagenen derart beeinflussen, dass eine zuverlässige Verhütung mit oralen Kontrazeptiva während des Verfahrens zur beschleunigten Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht gewährleistet werden kann. Die Anwendung alternativer Verhütungsmethoden wird empfohlen.

Stillzeit

Tierstudien haben gezeigt, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht. Teriflunomid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Wenngleich humane Daten fehlen, ist keine Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität zu erwarten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

AUBAGIO hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Falle von Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, die unter Leflunomid, der Muttersubstanz, berichtet wurden, kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein. In diesen Fällen sollten die Patienten auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**Symptome**

Es liegen keine Erfahrungen in Bezug auf Überdosierungen oder Vergiftungen durch Teriflunomid beim Menschen vor. Teriflunomid 70 mg täglich wurde bis zu 14 Tage lang gesunden Probanden verabreicht. Die Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil für Teriflunomid bei MS-Patienten überein.

Management

Im Falle einer relevanten Überdosierung oder Toxizität werden Colestyramin oder Aktivkohle zur beschleunigten Elimination empfohlen. Das empfohlene Verfahren zur Elimination umfasst Colestyramin 8 g dreimal täglich über 11 Tage. Wenn dies nicht gut vertragen wird, kann Colestyramin 4 g dreimal täglich über 11 Tage angewendet werden. Alternativ, wenn kein Colestyramin verfügbar ist, kann auch zweimal täglich 50 g Aktivkohle über 11 Tage angewendet werden. Falls aus Gründen der Verträglichkeit erforderlich, muss die Verabreichung von Colestyramin oder Aktivkohle nicht an aufeinander folgenden Tagen erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

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.

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.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des European Assessment Reports (EPAR – Product Information) von Teriflunomid (AUBAGIO®) entnommen (2):

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

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.

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.

Ein Annex IV (bzw. Annex des EPAR gemäß Art. 127a) des EPAR war zum Zeitpunkt der Einreichung nicht veröffentlicht. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID des EPAR (EPAR – Product Information) von Teriflunomid (AUBAGIO®) entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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 und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung in jedem Mitgliedsstaat vereinbart der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde ein Schulungsprogramm.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde eines jeden Mitgliedsstaats, in dem AUBAGIO vermarktet wird, und nach deren Zustimmung sicher, dass zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens und danach alle Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe, die erwartungsgemäß AUBAGIO anwenden werden, die folgenden Materialien erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe
- Patienteninformationskarte

Der Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe wird die folgenden wichtigen Informationen beinhalten:

1. Die Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe sollen mit ihren Patienten die unten im Einzelnen genannten spezifischen Sicherheitsaspekte von AUBAGIO einschließlich der Untersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen für eine sichere Anwendung bei der ersten Verordnung, und regelmäßig während der Behandlung, wie folgt besprechen:

- Risiko einer Beeinträchtigung der Leberfunktion
 - Notwendigkeit von Leberfunktionsuntersuchungen vor dem Beginn und regelmäßig während der Behandlung
 - Aufklärung der Patienten über Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung und die Notwendigkeit, ihrem Arzt diese bei Auftreten zu berichten,
- Mögliches Risiko einer Teratogenität
 - Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich Jugendliche/ihre Eltern oder Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass AUBAGIO kontraindiziert ist bei schwangeren Frauen sowie Frauen im gebärfähigen Alter, die während und nach der Behandlung keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
 - Regelmäßige Beurteilung des Potenzials für eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten, einschließlich Patientinnen unter 18 Jahren.
 - Mädchen und/oder Eltern oder Betreuungspersonen von Mädchen müssen über die Notwendigkeit informiert werden, den verordnenden Arzt zu benachrichtigen, sobald beim mit AUBAGIO behandelten Mädchen die Menstruation einsetzt. Neue Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten über Verhütungsmethoden und das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.
 - Ausschluss einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn

- Aufklärung weiblicher Patienten im gebärfähigen Alter über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption während und nach der Behandlung mit Teriflunomid
 - Patienten daran zu erinnern, ihren Arzt bei der Beendigung der Kontrazeption oder vor einer Änderung der Verhütungsmaßnahmen unverzüglich zu informieren
 - Wird eine Patientin trotz der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen schwanger, sollte sie die Einnahme von AUBAGIO abbrechen und sofort ihren Arzt aufsuchen. Dieser sollte:
 - mit der Patientin das beschleunigte Eliminationsverfahren in Betracht ziehen und mit ihr besprechen
 - die Patientin ermutigen, sich in ein Schwangerschaftsregister aufnehmen zu lassen (in Ländern, in denen ein Schwangerschaftsregister geführt wird)
 - den für die Aufnahme von Patientinnen in das nationale Schwangerschaftsregister des jeweiligen Landes verantwortlichen Koordinator kontaktieren (in Ländern, in denen ein Schwangerschaftsregister geführt wird)
 - Risiko einer Blutdruckerhöhung
 - Abklärung eines Bluthochdrucks in der Vorgeschichte und dass der Blutdruck während der Behandlung adäquat eingestellt werden sollte
 - Notwendigkeit der Blutdruckkontrolle vor und regelmäßig während der Behandlung,
 - Risiko hämatologischer Wirkungen
 - Gespräch über das Risiko verminderter Blutzellzahlen (hauptsächlich der weißen Blutzellen) und die Notwendigkeit von Kontrollen des großen Blutbildes vor und regelmäßig während der Behandlung bei entsprechenden Anzeichen und Symptomen
 - Risiko von Infektionen/schwerwiegenden Infektionen
 - Gespräch über die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, falls Anzeichen und Symptome einer Infektion auftreten oder wenn der Patient andere Arzneimittel einnimmt, die Auswirkungen auf das Immunsystem haben. Bei Auftreten einer schweren Infektion ist das beschleunigte Eliminationsverfahren in Betracht zu ziehen.
2. Erinnerung, dem Patienten/gesetzlichen Vertreter die Patienteninformationskarte auszuhändigen, die Kontaktdaten des Arztes einzutragen sowie (falls notwendig) eine Ersatzkarte auszugeben;
3. Erinnerung, die Patienteninformationskarte mit dem Patienten/gesetzlichen Vertreter regelmäßig bei jedem Termin während der Behandlung und mindestens einmal jährlich zu besprechen;

4. Aufforderung der Patienten, ihren MS-Spezialisten oder Allgemeinmediziner zu informieren, wenn Anzeichen und Symptome auftreten wie sie in der Patienteninformationskarte aufgeführt sind;
5. Information über die Möglichkeit für Patienten, sich auf der MS-Begleiter-Webseite (gilt nur für Deutschland) anzumelden und über die ständige Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption während der Behandlung, regelmäßig erinnern zu lassen;
6. Bei erneuter Verschreibung müssen unerwünschte Ereignisse überprüft und aktuelle Risiken und deren Vorbeugung besprochen werden und es muss kontrolliert werden, dass eine angemessene Überwachung stattfindet.

Die Patienteninformationskarte ist in Übereinstimmung mit der Produktinformation und enthält die folgenden wichtigen Informationen:

1. Eine Erinnerung der Patienten und aller an ihrer Behandlung beteiligten Ärzte, dass die Patientin/ der Patient mit Teriflunomid behandelt wird, einem Arzneimittel, welches:

- bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden darf
- bei Frauen im gebärfähigen Alter die gleichzeitige Anwendung von Maßnahmen für eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich macht
- den Ausschluss einer Schwangerschaft vor der Behandlung erforderlich macht
- die Leberfunktion beeinträchtigt
- Auswirkungen auf das Blutbild und das Immunsystem hat

2. Informationen zur Aufklärung des Patienten über wichtige Nebenwirkungen:

- auf bestimmte Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung, oder eine Infektion hinweisen können, zu achten und bei deren Auftreten sofort ihren Arzt/ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren
- Erinnerung weiblicher Patienten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie stillen
- Erinnerung für Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich Mädchen und ihrer Eltern/ Betreuungspersonen,
 - eine zuverlässige Kontrazeption während und nach der Behandlung mit Teriflunomid anzuwenden
 - dass ihr Arzt sie über die potenziellen Risiken für den Fetus und über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode berät
 - die Behandlung mit Teriflunomid sofort abubrechen, wenn sie vermuten, schwanger zu sein und unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren
- Erinnerung für Eltern/ Betreuungspersonen von Mädchen
 - den Arzt zu konsultieren, wenn bei dem Mädchen die Regelblutung das erste Mal einsetzt, um über das potenzielle Risiko für den Fetus und die Notwendigkeit von zuverlässigen Verhütungsmethoden beraten zu werden
- Wenn Frauen im gebärfähigen Alter schwanger werden

- Erinnerung der Patientinnen und Ärzte an das beschleunigte Eliminationsverfahren
- Erinnerung von Patientinnen und Ärzten an das Schwangerschaftsregister (in Ländern, in denen ein Schwangerschaftsregister geführt wird)
- Erinnerung der Patienten, den an ihrer Behandlung beteiligten Ärzten/dem medizinischen Fachpersonal die Patienteninformationskarte vorzuzeigen (besonders bei medizinischen Notfällen oder wenn ein neuer Arzt beteiligt wird)
- Aufzeichnung des Datums der ersten Verordnung und der Kontaktdaten des verordnenden Arztes

3. Aufforderung der Patienten, die Packungsbeilage gründlich zu lesen

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.

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.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use hat im Zulassungsverfahren nachfolgende Maßnahmen, die sich im aktuellen Risk-Management-Plan widerspiegeln werden und zur Veröffentlichung im EPAR vorgesehen sind, als bedeutsam klassifiziert und empfohlen (2):

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Hepatische Wirkungen Hypertonie Hämatologische Wirkungen Infektionen Interstitielle Lungenerkrankung Akute Pankreatitis Periphere Neuropathie
Wichtige potenzielle Risiken	Teratogenität Schwerwiegende opportunistische Infektionen, einschließlich PML Kardiovaskuläre Wirkungen Maligne Erkrankungen (einschließlich lymphoproliferative Erkrankungen) Potenzielle Off-Label-Anwendung bei Erwachsenen Nierenversagen ^a
Fehlende Informationen	Anwendung in Kombination mit Behandlungen gegen Multiple Sklerose (mit Ausnahme von IFN-β und Glatirameracetat) Langzeitsicherheit
a: Dieses Risiko wurde als potenzielles Risiko unter Leflunomid identifiziert. IFN-B: Interferon-beta; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie	

Tabelle 3-18: Tabelle mit Zusammenfassung der Pharmakovigilanzmaßnahmen und Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen
Hepatische Wirkungen	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).
Hypertonie	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).

Hämatologische Wirkungen	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).
Infektionen	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).
Interstitielle Lungenerkrankung	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Akute Pankreatitis	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Periphere Neuropathie	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine

Teratogenität	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.3 und 4.6 PIL: Abschnitt 2 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).
Schwerwiegende opportunistische Infektionen, einschließlich PML	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 PIL: Abschnitte 2 und 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Schulungsmaterialien (Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienteninformationskarte).
Kardiovaskuläre Wirkungen	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitt 4.8 PIL: Abschnitt 4 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Maligne Erkrankungen (einschließlich lymphoproliferative Erkrankungen)	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitt 4.8 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Potenzielle Off-Label-Anwendung bei Erwachsenen	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: Risiko nicht in Produktinformation beschrieben Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine

Nierenversagen^a	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitte 4.2 und 4.3 PIL: Abschnitt 2 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Anwendung in Kombination mit Behandlungen gegen Multiple Sklerose (mit Ausnahme von IFN-β und Glatirameracetat)	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: SmPC: Abschnitt 4.4 PIL: Abschnitt 2 Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
Langzeitsicherheit	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen: Risiko nicht in Produktinformation beschrieben Rechtslage: Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen (Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung in der EU). Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine
a Dieses Risiko wurde als potenzielles Risiko unter Leflunomid identifiziert. EU: Europäische Union; IFN-β: Interferon-beta; MS: Multiple Sklerose; PASS: Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung; PIL: Packungsbeilage; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie; ROW: Rest der Welt; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; USA: Vereinigte Staaten von Amerika.	

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.

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation sowie dem aktuellen EPAR zur Indikationserweiterung von Teriflunomid entnommen.

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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation: AUBAGIO. International non-proprietary name: teriflunomide. Prodecure No. EMEA/H/C/002514/X/0031/G. 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend – Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die nicht vom derzeit gültigen EBM abgedeckt sind, notwendig.		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Juni 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2021/Q2

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg/ 7 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.