

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ponesimod (Ponvory®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger
Multipler Sklerose (RMS)*

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

Stand: 14.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	41
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	51
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	55
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	125
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	126
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	135
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	152
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	152
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	154
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	159

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht bekannter MS-Risikofaktoren	23
Tabelle 3-2: Übersicht der häufigsten Anzeichen und Symptome bei MS	26
Tabelle 3-3: Übersicht der McDonald-Kriterien aus den Jahren 2010 und 2017	30
Tabelle 3-4: Übersicht aller derzeit auf dem deutschen Markt verordnungsfähigen DMT nach Wirkmechanismus	43
Tabelle 3-5: Herleitung der Prävalenz der MS in Deutschland 2019	53
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der MS-Patienten in den Jahren 2021-2026.....	54
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	58
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	91
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ponesimod (Ponvory®).....	94
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1a (Avonex®).....	94
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1a (Rebif®)	95
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Peg IFN β -1a (Plegridy®).....	95
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1b (Betaferon®)	96

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1b (Extavia [®]).....	96
Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Copaxone [®] , 20 mg).....	97
Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Clift [®] , 20 mg).....	97
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Copaxone [®] , 40 mg).....	98
Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Glatirameracetat AbZ [®] , 40 mg).....	98
Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Clift [®] , 40 mg).....	98
Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ocrelizumab (Ocrevus [®]).....	99
Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Teriflunomid (Aubagio [®]).....	100
Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Alemtuzumab (Lemtrada [®]).....	100
Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fingolimod (Gilenya [®]).....	101
Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Natalizumab (Tysabri [®]).....	101
Tabelle 3-34: Dosistitrationsschema.....	110
Tabelle 3-35: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen.....	122
Tabelle 3-36: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen.....	136
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	154

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verordnung der MS-Therapien auf DDD Basis in Deutschland im Zeitverlauf	16
Abbildung 3-2: Übersicht der MS-Immunmechanismen, modifiziert nach (17)	24
Abbildung 3-3: Progressionsmuster der einzelnen MS-Verlaufsformen, eigene Darstellung nach (58)	37
Abbildung 3-4: Zeitstrahl der Zulassung verschiedener krankheitsmodifizierender Therapien (DMT)	42
Abbildung 3-5: Zuordnung der DMT nach Wirksamkeitskategorie	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
9HPT	Nine-Hole Peg Test (9-Loch-Peg-Test)
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	Atrioventrikulär
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVP	Arzneiverordnung in der Praxis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BVL	Brain Volume Loss (Hirnvolumenverlust)
CD	Clusters of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
CYP	Cytochrome P450
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIS	Dissemination In Space (räumliche Dissemination)
DIT	Dissemination In Time (zeitliche Dissemination)
DLCO	Diffusions-Lungenkapazität für Kohlenmonoxid
DMSG	Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Disease-modifying Therapies (krankheitsmodifizierende Therapie)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus

ECTRIMS	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV1	Forcierte expiratorische Volumen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humane Leukozytenantigen
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppen
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin-G
IU	International Unit
JCV	John-Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplexes)
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Function Composite
MSIF	Multiple Sclerosis International Federation
NEDA	No Evidence of Disease Activity (kein Hinweis auf Krankheitsaktivität)
NG	Normgröße
NTD	Neuro Trans Data
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
p.o.	Peroral
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report (Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung)
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
POEM	Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PUVA	Psoralen plus UV-A
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risikomanagement-Plan
RMS	schubförmige Multiple Sklerose
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
RSA	Risikostrukturausgleich
s.c.	Subkutan
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
S1PR	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SP1	Sphingosin-1-Phosphat
SPMS	sekundär progredienter Multiple Sklerose

T25FW	Timed 25-Foot Walk (zeitgesteuerter 25-Fuß-Gehtest)
TFUQ	Targeted Follow-up Questionnaire
TH1	T-Helferzelle 1
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGT	Glucuronosyltransferase
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
VT	Vergleichstherapie
VZV	Varizella Zoster Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIdO	Wissenschaftlichen Institut der AOK
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ponesimod gemäß Fachinformation lautet: „Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (*Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“ (1).

Die Europäische Kommission hat über die Zulassung von Ponesimod am 19.05.2021 entschieden (Decision date) und die Zulassung am 21.05.2021 erteilt (Notification date).

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung* (AM-NutzenV) hat der *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA) eine Aufteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen (2):

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist
- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Zur Vereinfachung der Darstellung werden im Folgenden die Abkürzungen RMS1 und RMS2 zur Bezeichnung der beiden Patientenpopulationen verwendet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die RMS1 sind Interferon (IFN) β -1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung. Die Janssen-Cilag GmbH sieht zudem Teriflunomid als relevante zVT in der RMS1, wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt wird.

Für die RMS2 sind Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab als zVT definiert.

Die Janssen-Cilag GmbH stellt im vorliegenden Nutzendossier den Zusatznutzen von Ponesimod in der Patientenpopulation RMS1 gegenüber Teriflunomid dar. Für die Patientenpopulation RMS2 werden keine Daten vorgelegt.

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 15. Januar 2021 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV mit dem G-BA zur zVT statt (Beratungsanfrage 2020-B 344) (2).

Im Rahmen der Beratung hat der G-BA eine Unterteilung des Anwendungsgebiets vorgenommen und dabei als zVT die folgenden Therapien festgelegt:

- **RMS1:** Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist:

IFN β -1a oder IFN β -1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung

- **RMS2:** Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie:
Alemtuzumab oder Fingolimod oder Natalizumab (2)

Eine angemessene (Vor-) Behandlung umfasst i. d. R. mindestens sechs Monate. In Abhängigkeit von Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden.

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.

Die Janssen-Cilag GmbH hält an der im Beratungsantrag ausgeführten Position fest und betrachtet ergänzend Teriflunomid ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation RMS1. Dies begründet sich insbesondere durch die nationalen und internationalen Leitlinien sowie die Versorgungssituation in Deutschland (3).

Zusammenfassend werden folgende Argumente für die Nennung von Teriflunomid als zVT in der RMS1 angeführt:

- In der nationalen sowie den internationalen Leitlinien wird Teriflunomid als etablierter Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RMS geführt (4-6).
- Es liegt keine ausreichende Evidenz vor, die eine Priorisierung zwischen Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferonen erlaubt.
- Alle Basistherapeutika (Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferone) der Wirksamkeitskategorie 1 (nach der deutschen Leitlinie) werden gesamthaft eingesetzt und verfügen inzwischen alle über relevante hohe Verordnungsanteile (7).
- Im Verlauf der letzten Jahre ist zu sehen, dass die Bedeutung der modernen oralen Multiple Sklerose (MS)-Therapeutika (z. B. Dimethylfumarat und Teriflunomid) für den deutschen Versorgungskontext immer mehr zunimmt (7).

- Basierend auf den im Nutzendossier zu Teriflunomid vorgelegten Daten (direkter Vergleich und indirekter Vergleich mit IFN β -1a) gibt es keinen Hinweis darauf, dass Teriflunomid weniger wirksam ist als IFN β -1a. (8)
- Die *Europäische Arzneimittelagentur* (EMA) kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass der in der TEMSO- und TOWER-Studie beobachtete Behandlungseffekt von Teriflunomid im Bereich der für die beta-Interferone und Glatirameracetat beobachteten Behandlungseffekte liegt (9).

Im Folgenden wird die Begründung zur Auswahl der zVT seitens der Janssen-Cilag GmbH anhand der Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA im Detail dargestellt.

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

Ponesimod ist zugelassen für erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung.

Laut G-BA Beratungsgespräch am 15. Januar 2021 wird auf Basis des Anwendungsgebietes und des durch die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel vorgeschriebenen sowie in den Leitlinien empfohlenen Therapiealgorithmus eine Unterscheidung hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (aktiv, hochaktiv) vorgenommen.

Für erwachsene Patienten mit RMS und aktiver Erkrankung, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist (RMS1), sind grundsätzlich die folgenden Wirkstoffe zugelassen: Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, IFN β -1a, IFN β -1b, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Peginterferon β -1a, Siponimod (sekundär progredienter Multipler Sklerose, SPMS) und Teriflunomid (10-20).

Fazit

Kriterium 1 wird für das hier betrachtete Anwendungsgebiet (RMS1) von den Wirkstoffen IFN β -1a, IFN β -1b, Glatirameracetat, Ocrelizumab und Teriflunomid erfüllt.

Kriterium 2: „Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.“

Nicht-medikamentöse Verfahren kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation nicht in Frage, wie der G-BA in dem Beratungsgespräch zu Ponesimod bestätigte (2).

Kriterium 3: „Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“

Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014
- Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
- Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
- Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

Es wird im Folgenden nur auf die für die RMS1 relevanten Wirkstoffe eingegangen:

- Für Teriflunomid (Aubagio[®]) und Dimethylfumarat (Tecfidera[®]) ist der Zusatznutzen im Anwendungsgebiet schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) nicht belegt.
- Ocrelizumab (Ocrevus[®]) hat in der Teilpopulation RMS1 einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen.
- Ozanimod (Zeposia[®]) hat in der Teilpopulation der erwachsenen therapienaiven oder vorbehandelten RRMS-Patienten, deren Krankheitsaktivität nicht hochaktiv ist, einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen.

IFN β -1b wurde bereits im Jahr 1995, IFN β -1a in den Jahren 1997 (Avonex[®]) bzw. 1998 (Rebif[®]) und Glatirameracetat im Jahr 2001 in Deutschland zugelassen (21-24). Somit liegen für die Interferone und Glatirameracetat keine Nutzenbeschlüsse nach § 35a SGB V vor.

Fazit

Für den Wirkstoff Teriflunomid wurde durch den G-BA gegenüber der zVT IFN β -1a kein Zusatznutzen festgestellt. In der für die Nutzenbewertung maßgeblichen Studie TENERE, einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomised Controlled Trial, RCT), in welcher Teriflunomid und IFN β -1a verglichen wurden, zeigten sich hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte und der Endpunkte zur Behinderungsprogression keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergaben sich positive und negative Effekte. (25)

Kriterium 4: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“

Für die Bewertung dieses Kriteriums wurden relevante Leitlinie, Versorgungsdaten und Studien identifiziert und bewertet. Diese sind im Folgenden dargestellt.

A. Leitlinien

Im Mai 2021 wurde die neue Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG)-Immunglobulin-G (IgG)-assoziierte Erkrankungen“ auf der Homepage der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)* veröffentlicht. Darin werden die verlaufsmodifizierenden Therapeutika nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate in drei Kategorien eingeteilt (ausführlich beschrieben in Abschnitt 3.2.): Dort finden sich für therapienaive Patienten ohne wahrscheinlich hochaktiven Krankheitsverlauf die beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameramide und Teriflunomid gemeinsam in Wirksamkeitskategorie 1 ohne Angabe einer Priorisierung. Demzufolge ergibt sich hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz. Die Auswahl des Wirkstoffs soll sich in erster Linie an den Nebenwirkungen und den Präferenzen und Komorbiditäten des Patienten orientieren (4).

Des Weiteren wurde im Mai 2021 ein Positionspapier der *Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG)* veröffentlicht, in dem die beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameramide und Teriflunomid für die mild/ moderaten Verläufe der RRMS empfohlen werden (26).

Wie die deutsche Leitlinie unterscheidet auch die Leitlinie der *Association of British Neurologists* von 2015 zwischen aktiven und hochaktiven Verlaufsformen. Ähnlich der deutschen Leitlinie wird dort in der Erstlinientherapie bei aktiven Verläufen Teriflunomid zusammen mit Dimethylfumarat, Glatirameracetat, beta-Interferonen und Fingolimod gleichrangig empfohlen (27).

Die europäische Leitlinie des *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)* aus dem Jahr 2018 fasst die Empfehlung für die aktive RRMS breiter als die zuvor genannten Leitlinien. Darin werden als Erstlinientherapie die beta-Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, und Alemtuzumab empfohlen. Die Wahl des geeigneten Wirkstoffs soll auf den Patientencharakteristika und -morbidityen, der Krankheitsschwere, des Sicherheitsprofils und der Verfügbarkeit des Medikaments basieren. (5)

Eine im Jahr 2019 publizierte kanadische Leitlinie unterscheidet bei der Empfehlung der Erstlinientherapie nicht zwischen der Krankheitsschwere, und empfiehlt als Erstlinientherapie ebenfalls gleichwertig die Wirkstoffe Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferone. Es wird von den Autoren explizit darauf hingewiesen, dass die Datenbasis unzureichend ist, um einen Wirkstoff der Erstlinientherapie besonders hervorzuheben. (28)

Die Leitlinie der *American Academy of Neurology* stellt ebenfalls die Präferenzen hinsichtlich Sicherheit, Applikationsform, Lebensstil, Kosten, Wirksamkeit und unerwünschter Ereignisse in den Fokus der Therapieentscheidung, ohne dabei gewisse Wirkstoffe für die Erstlinientherapie besonders zu fokussieren. Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab werden zur Therapie hochaktiver Patienten hervorgehoben. (6)

Zusätzlich findet sich die Positionierung von Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und den beta-Interferonen als erste Wahl für therapienaive Patienten auch in den Leitlinien von Spanien und Brasilien (29, 30) sowie in aktuellen Publikationen wie Derfuss et. al. (2020), die den Fokus auf bereits verfügbare und derzeit in der Entwicklung befindliche orale MS-Therapien legen (31).

Fazit aus Leitlinien/Empfehlungen

In der neuen nationalen MS-Leitlinie, dem Positionspapier der MSTKG sowie den internationalen Leitlinien wird Teriflunomid als etablierter Wirkstoff für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver RMS geführt. Es wird deutlich, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, die eine Priorisierung zwischen Teriflunomid, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und beta-Interferonen erlaubt. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen erscheint es daher angemessen, Teriflunomid als zVT für die Patientenpopulation RMS1 aufzunehmen.

B. Versorgungsdaten

Arzneiverordnungsreport

Der PharMaAnalyst ermöglicht die passgenaue Auswertung aller Verordnungsdaten der GKV. Damit stehen die 3.000 verordnungs- und umsatzstärksten Arzneimittel des gewählten Jahres, die das *Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO)* im GKV-Arzneimittelindex qualitätsgesichert aufbereitet, für individuelle Analysen zur Verfügung. Valide Aussagen über Mengen und Kosten von rund 95% aller Arzneimittel-Verordnungen eines Jahres für die ca. 73 Millionen Versicherten in der GKV werden damit ermöglicht. Somit liefert diese Datenbank Informationen zu der verordneten definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) pro Arzneimittel im betrachteten Jahr (derzeit verfügbar: 2016 bis 2019), sodass sich über die Zeit auch die Entwicklung der Verordnungen ableiten lässt (32).

Die Gruppe der beta-Interferone (Avonex[®], Betaferon[®], Rebif[®], Extavia[®] und Plegridy[®]) wird nach wie vor bei RMS am häufigsten verschrieben, so dass sich die Verordnungen auf rund 8,8 Millionen DDD im Jahr 2019 kumulieren. Auf die beta-Interferone 1a entfallen dabei 6,3 Millionen DDD, auf beta-Interferon 1b 2,5 Millionen DDD. Allerdings ist in der Gruppe der beta-Interferone über die letzten vier Jahre ein deutlicher Rückgang der verordneten DDD von durchschnittlich 8,4 % pro Jahr zu verzeichnen (2016: 11,2 Millionen DDD vs. 2019: 8,8 Millionen DDD). Auch die Verordnungen von Copaxone[®] (Glatirameracetat) sind im betrachteten Zeitraum rückläufig (2016: 5,4 Millionen DDD vs. 2019: 5,1 Millionen DDD). Die beiden oralen Basistherapeutika Aubagio[®] (Teriflunomid, 2016: 2,4 Millionen DDD vs. 2019: 3,9 Millionen DDD) sowie Tecfidera[®] (Dimethylfumarat, 2016: 5,2 Millionen DDD vs. 2019: 6,8 Millionen DDD) weisen hingegen jeweils einen deutlichen Zuwachs im gleichen

Zeitraum auf. Es ist erkennbar, dass die neuen Therapieoptionen zwischenzeitlich im Versorgungsalltag angekommen sind und eine zentrale Rolle bei der Behandlung der RMS spielen (siehe Abbildung 3-1).

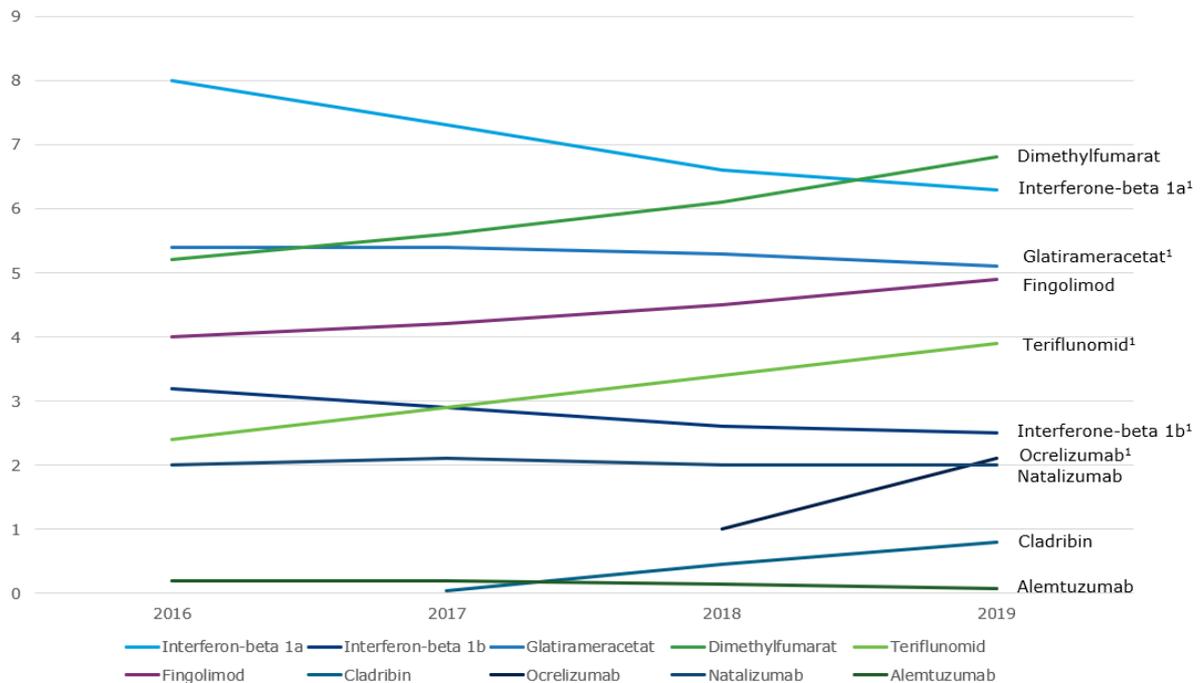


Abbildung 3-1: Verordnung der MS-Therapien auf DDD Basis in Deutschland im Zeitverlauf

¹ Diese Präparate stellen die zVT für die RMS1 dar.

Abkürzung: DDD: Defined Daily Dose

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (7)

Fazit aus dem Versorgungsalltag

Die Therapiemöglichkeiten für RMS-Patienten haben sich in den vergangenen Jahren durch neue Behandlungsoptionen, u. a. durch die Verfügbarkeit oraler Therapieoptionen, stark verändert (31, 33). Dies spiegelt sich neben dem Einzug in die Leitlinien auch in aktuellen deutschen Versorgungsdaten wider. Die Basistherapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 (nach der deutschen Leitlinie) verfügen inzwischen alle über relevante hohe Verordnungsanteile, insbesondere modernere und orale Therapien verzeichnen einen deutlichen Anstieg der Verordnungsanteile.

C. Studienlage

Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis stellt klar, dass die direkt vergleichende TENERE-Studie (eine RCT, in welcher Teriflunomid und IFN β -1a verglichen wurden) auf den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf die Zeit bis zu dem kombinierten Endpunkt Therapieversagen angelegt war. Ein vorgeschalteter Nachweis von Nicht-Unterlegenheit war nicht geplant. In der TENERE-Studie zeigten sich hinsichtlich der schubbezogenen Endpunkte

und der Endpunkte zur Behinderungsprogression keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auf der Grundlage von Nebenwirkungen ergaben sich positive und negative Effekte. Da die placebokontrollierten Teriflunomid-RCT TEMSO und TOWER hinsichtlich des Patientenkollektivs deutlich größer angelegt waren als die TENERE-Studie, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher durchgeführt. Anschließend erfolgte die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus der TENERE-Studie mit dem Ergebnis des indirekten Vergleichs. Diese indirekten Vergleiche unterstützen die Aussage, die sich aus der direkt vergleichenden TENERE-Studie ableitet, nämlich, dass es sich bei Teriflunomid und IFN β -1a, 44 μ g, s. c., (Rebif® 44 μ g) um Wirkstoffe handelt, die bei erwachsenen Patienten mit RRMS die jährliche Schubrate und die Behinderungsprogression in vergleichbarem Ausmaß senken. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse, die sich auswerten ließen, sind für die Mehrheit der patientenrelevanten Endpunkte konsistent mit den Ergebnissen der TENERE-Studie, in welcher sich sowohl positive als auch negative Effekte zeigten. (8)

Fazit zur Studienlage

Insgesamt ist festzuhalten, dass es basierend auf den dargestellten Daten (direkter Vergleich und indirekter Vergleich mit IFN β -1a) keinen Hinweis darauf gibt, dass Teriflunomid weniger wirksam ist als IFN β -1a.

Die EMA kommt zu dem Schluss, dass der in der TEMSO- und TOWER-Studie beobachtete Behandlungseffekt im Bereich der für die beta-Interferone und Glatirameracetat beobachteten Behandlungseffekte liegt (9).

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.

Für den Abschnitt 3.1.1 wurden die Fachinformation von Ponesimod, die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Internetseite der EMA als Quellen herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 1

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die eine Zulassung in Deutschland für das hier relevante Anwendungsgebiet haben, wurde in der ROTE LISTE® (www.rote-liste.de) nach zugelassenen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet gesucht.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 2

Die Informationen bezüglich möglicher nichtmedikamentöser Behandlungsoptionen stammen aus der finalen Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 3

Um alle Arzneimittel zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet bereits durch den G-BA bewertet worden sind, wurde eine Recherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) durchgeführt. Als Suchbegriffe dienten die Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet zugelassen sind, sowie Suchbegriffe, die das Anwendungsgebiet beschreiben.

Informationsbeschaffung zu Kriterium 4

Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie für das hier relevante Anwendungsgebiet zu eruieren, wurden verschiedene Recherchen zum Stichtag 09.05.2021 durchgeführt. Zum einen wurde eine Recherche in nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten relevanter nationaler und internationaler Fachgesellschaften (fachspezifisch) durchgeführt. Dabei wurde nach aktuellen Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen und Bewertungen gesucht, um diese bezüglich ihrer Aussagen zu empfohlenen Therapien im o. g. Anwendungsgebiet auszuwerten.

Zur Darstellung der Versorgungsanteile in Deutschland wurde der PharMaAnalyst des WIdO genutzt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory*. Stand: Mai 2021. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-344. Ponesimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS)*. 28. Januar 2021 2021.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Anforderungsformular für eine Beratung vom 30.10.2020*. 2020.
4. Hemmer B. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 2021 [18.05.2021]. www.dgn.org/leitlinien*.
5. 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*. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237.
6. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis*. *Neurology*. 2018;90(17):777.
7. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnung der Verordnungen von MS-Therapien auf DDD-Basis in Deutschland im Zeitverlauf basierend auf Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO)*. 2021.
8. sanofi-aventis groupe. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (AUBAGIO®). Modul 4 A. Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose*. Stand: 26.09.2013. 2013 [06.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-397/2013-09-26_Modul4A_Teriflunomid.pdf.
9. European Medicines Agency (EMA). *CHMP Assessment report AUBAGIO*. 27 June 2013. EMA/529295/2013. 2013 [23.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aubagio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. *Fachinformation Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten*. Stand: September 2019. 2019 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
11. Novartis Ireland Limited. *Fachinformation Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen* Stand: März 2021. 2021 [22.04.2021]. www.fachinfo.de.
12. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation Tecfidera® 120 mg/ 240 mg magensaftresistente Hartkapseln*. Stand: November 2020. 2020. www.fachinfo.de.
13. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand September 2019*. 2019 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.

14. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2018.* 2018 [23.04.2021]. www.fachinfo.de.
15. Merck Europe B.V. *Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand: Dezember 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
16. Bayer AG. *Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml®. Stand: Oktober 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
17. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Ocrevus®. Stand: April 2021.* 2021 [01.06.2021]. www.fachinfo.de.
18. Celgene Europe B. V. *Fachinformation Zeposia® Hartkapseln. Stand: Mai 2020.* 2020 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
19. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Mayzent® 0,25 mg/- 2 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021.* 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
20. sanofi-aventis groupe. *Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021.* 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
21. European Medicines Agency (EMA). *Rebif: EPAR - Medicine overview. Last updated 20/12/2019.* 2019 [07.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf.
22. European Medicines Agency (EMA). *Avonex: EPAR - Medicine overview. Last updated 19/12/2019.* 2019 [07.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/avonex-epar-medicine-overview_en.pdf.
23. European Medicines Agency (EMA). *Betaferon (interferon beta-1b): EPAR - Medicine overview. Last updated 20/12/2019.* 2019 [07.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/betaferon-epar-medicine-overview_en.pdf.
24. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ). *Multiple Sklerose: Glatirameracetat kommt auf den Markt.* Deutsche Apotheker Zeitung. 2001(34):38.
25. 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. Vom 20. März 2014.* 2014 [06.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
26. Wiendl H, Gold R, Zipp F. *MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE {MSTKG}: POSITIONSPAPIER ZUR VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE DER MULTIPLER SKLEROSE 2021 (WHITE PAPER).* 2021.
27. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. *Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis.* Pract Neurol. 2015;15(4):273-279.
28. CADTH. *Second-Line Therapy for Patients with Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis: A Review of Guidelines. CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL. Publication Date: September 26, 2019.* 2019 [29.10.2020].

- <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1190%20RRMS%20Second-line%20therapy%20Final.pdf>.
29. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. *Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016*. *Neurologia*. 2017;32(2):113-119.
 30. Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. *Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(8):539-554.
 31. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. *Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):336-347.
 32. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *PharMaAnalyst. Verordnungsdaten 2019. Aktualisiert am 24.02.2021. 2021 [23.04.2021]*. <https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/>.
 33. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. *Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. *JAMA*. 2021;325(8):765-779.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Multiplen Sklerose

Die MS ist eine chronisch progressive Autoimmunerkrankung, charakterisiert durch Entzündung, Entmarkung, axonale Schädigung und reaktive Gliose im Zentralnervensystem (ZNS). Die Erkrankung ist mit einer voranschreitenden Neurodegeneration verbunden, die bei den betroffenen Patienten langfristig zu erheblicher Behinderung führen kann (1, 2). Die MS gilt in den Industrienationen als Hauptursache für neurologische Behinderungen bei jungen und mittelalten Erwachsenen (3, 4). Während sich die Erkrankung insbesondere bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 40 Jahren manifestiert, können auch Kinder und ältere Menschen an MS erkranken (5-9).

Bei der MS können die neurologischen Symptome sowohl schubartig als auch schubunabhängig auftreten. Dabei variieren die Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation der entzündlichen Prozesse im ZNS, welche als Läsion oder Plaque bezeichnet werden. Durch die entzündlichen Läsionen kommt es zu einer Verletzung oder dem Verlust von Myelin (1, 10), in deren Folge die Leitfähigkeit der Nerven beeinträchtigt wird und neurologische Ausfallerscheinungen auftreten. Im Verlauf der Zeit beeinflussen die entzündlichen Läsionen multiple Bereiche im ZNS (1, 10).

Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie der MS

Die Ätiologie der MS ist derzeit noch unklar. Dennoch wird davon ausgegangen, dass sie multifaktoriell ist und die Interaktion von genetischer Veranlagung und umweltbedingten Risikofaktoren einschließt (11). Im Rahmen von genetischen Studien konnte gezeigt werden, dass mehr als 200 Gene an der Entwicklung der MS beteiligt sind. Im Vordergrund stehen dabei die Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC), spezifisch die Varianten der humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Region des Chromosom 6 - eine häufig an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beteiligte Region (2, 11). Unter den vielen Umwelteinflüssen, die als mögliche Risikofaktoren für eine MS-Erkrankung untersucht wurden, sind vor allem Infektionen mit bestimmten Erregern wie dem

Epstein-Barr-Virus (EBV), Vitamin D-Mangel oder geringe Sonnenexposition, Rauchen und Übergewicht zu nennen (11, 12).

Tabelle 3-1: Übersicht bekannter MS-Risikofaktoren

Risikofaktor	Erläuterung
Genetische Veranlagung	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes genetisches Risiko innerhalb einer Familie, insbesondere bei eineiigen Zwillingen; das Risiko ist proportional zum Verwandtschaftsgrad. • > 200 Genvarianten wurden mit MS in Verbindung gebracht, die meist im HLA-Cluster gefunden wurden. • HLA DRB1*1501-Allele haben die stärkste Assoziation mit MS.
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Die infektiöse Mononukleose durch EBV steht in engem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für MS. • Die Evidenz für andere Viren, einschließlich Infektionen im Kindesalter (z. B. Masern, Mumps, Windpocken), ist gemischt und uneindeutig.
Rauchen	<ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko steigt mit der Dauer und Häufigkeit des Rauchens. • Die Belastung durch Passivrauchen kann das Risiko ebenfalls erhöhen.
Übergewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter BMI vor Auftreten der MS-Erkrankung, insbesondere bei jungen Frauen (im Alter von 18 bis 25 Jahren).
Vitamin D-Mangel	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin D-Mangel und/oder geringe Sonnenlichteinwirkung wird durchgehend mit einem erhöhten Risiko für MS in Verbindung gebracht. • Der geografische Breitengrad (MS tritt häufiger in Regionen auf, die weiter vom Äquator entfernt sind) und eine dunkle Hautpigmentierung beeinflussen den Vitamin D-Spiegel im Serum.
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EBV: Epstein-Barr-Virus; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen;; MS: Multiple Sklerose Quellen: (11-14)	

Pathophysiologie der MS

Bei der MS finden komplexe Immunmechanismen statt, welche zur Infiltration von Immunzellen in das ZNS führen. Dabei werden T-Zellen, einschließlich CD4⁺-Lymphozyten (T-Helferzellen) und CD8⁺-Lymphozyten (zytotoxische T-Zellen), im peripheren lymphatischen Gewebe aktiviert, indem sie ein Myelin-Antigen präsentieren (d. h. sie werden gegen ein normales körpereigenes Protein aktiviert [Selbstantigen]; siehe Abbildung 3-2 A) (15, 16).

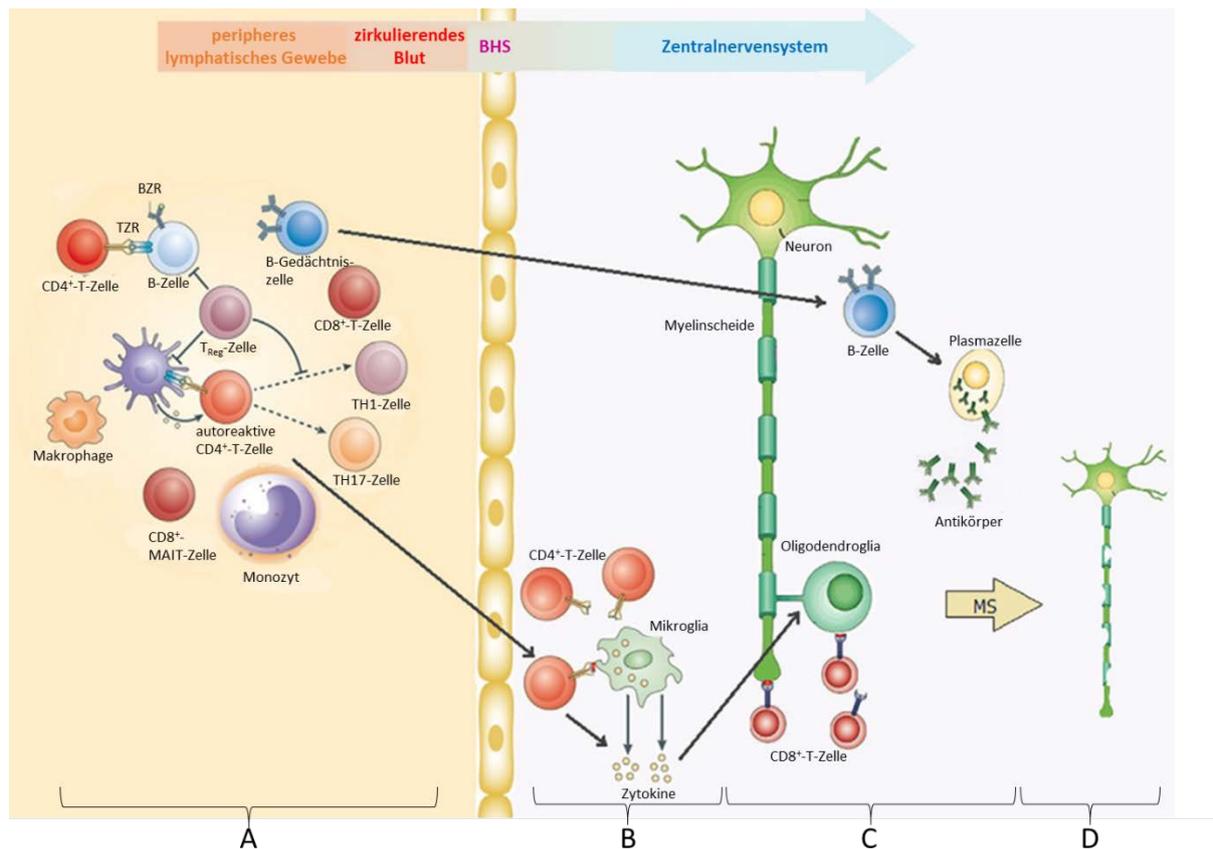


Abbildung 3-2: Übersicht der MS-Immunmechanismen, modifiziert nach (17)

A: Aktivierung der T-Zellen im peripheren lymphatischen Gewebe; B: Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus den Mikroglia induziert durch aktivierte T-Zellen; C: Schädigung des Myelins über verschiedene Mechanismen; D: Unterbrechung der Nervenübertragung durch Schädigung oder Zerstörung des Myelins

Abkürzungen: BHS: Blut-Hirn-Schranke; BZR: B-Zell-Rezeptor; MAIT: Mukosa-assoziierte invariante T-Zelle; MS: Multiple Sklerose; TH1: T-Helferzelle 1; TH17: T-Helferzelle 17; T_{Reg}: Regulatorische T-Zelle; TZR: T-Zell-Rezeptor

Das Eindringen der aktivierten T-Zellen über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS wird als Schlüsselfaktor für die Entstehung von Läsionen angesehen (15). Dabei sind eine Reihe von Faktoren für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, wie eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen, ein Ungleichgewicht zwischen regulatorischen und proinflammatorischen T-Zellen und die Produktion von Zytokinen und Enzymen durch die aktivierten T-Zellen erforderlich (15, 18).

Sobald die T-Zellen auf Antigen-präsentierende Zellen im ZNS treffen, werden sie reaktiviert und induzieren die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus den Mikroglia (endogene Phagozyten im ZNS), was zu einem weiteren Abbau der Blut-Hirn-Schranke führt (Abbildung 3-2 B). Ferner differenzieren sie sich in proinflammatorische T-Zellen, was eine verminderte Produktion regulatorischer und antiinflammatorischer T-Zellen zur Folge hat (11, 15, 16).

Zudem werden die Oligodendrozyten, welche die Myelinscheide produzieren, sowie das Myelin selbst, durch zahlreiche Mechanismen angegriffen (Abbildung 3-2 C). Diese umfassen mitunter die Produktion entzündlicher Zytokine durch T-Helferzellen, wodurch die Mikroglia das Myelin angreifen. Ferner greifen zytotoxische T-Zellen (CD8⁺-T-Zellen) die Myelinscheide auch direkt an (11, 15). Des Weiteren werden B-Zellen aktiviert und ins ZNS rekrutiert, wo sie sich in Plasmazellen differenzieren, die myelinspezifische Antikörper produzieren, welche das Myelin ebenfalls angreifen. Da die aktivierten B-Zellen auch als Antigen-präsentierende Zellen für T-Zellen fungieren, wird der pathologische Zyklus weiter gefördert (18).

Bei der Schädigung oder Zerstörung von Myelin wird die Übertragung der Nervenimpulse unterbrochen (Abbildung 3-2 D) (2). Die sich entwickelnden spezifischen Symptome sind dabei abhängig von der Lokalisation und Rolle der betroffenen Nerven, sodass ein heterogenes klinisches Bild der MS entsteht (1). In der Folge kommt es entweder zu einem kompletten Verlust der Myelinscheide oder es findet eine Remyelinisierung statt (11). Dennoch ist das neue Myelin dünner, die Reparatur oft unvollständig und die remyelinisierten Bereiche sind möglicherweise anfälliger für anhaltende (schwelende) Entzündungen, was zum Versagen des Myelins führt (11, 19). Diese multiplen Läsionen (d. h. „Sklerosen“), welche aus den entzündlichen Schäden bei MS hervorgehen, verbreiten sich mit der Zeit in verschiedene Regionen des ZNS, einschließlich der weißen und grauen Substanz, des Rückenmarks, des Sehnervs und des Hirnstamms (11). Die Läsionen werden überwiegend als Schädigungsherde in der weißen Substanz mittels Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung sichtbar. Ferner können auch mikroskopische Läsionen und tiefere kortikale Läsionen vorhanden sein, die mit der Standard-MRT schlecht darstellbar sind (11, 19).

Krankheitssymptome und Krankheitslast

Die neurologischen Symptome der MS sind hoch variabel, wobei das Ausmaß und die Art der Symptome abhängig von der Lokalisation des Entzündungsherds sind (1). Da die Schübe sowohl fokal als auch multifokal verteilt sein können, können sich die Symptome entweder nur auf einen Bereich des ZNS oder auf mehrere Bereiche gleichzeitig beziehen (20). Der erste Schub erfolgt meist mit Anzeichen und Symptomen einer aktiven Entzündung des Rückenmarks (z. B. Bewegungsschwäche), des Sehnervs (z. B. Sehbehinderung auf einem Auge) und/oder des Hirnstamms (z. B. Gleichgewichtsstörungen, Schwindelgefühl) (21, 22).

Schübe sind definiert als das Auftreten neuer oder die Reaktivierung früherer neurologischer Symptome, wobei diese über eine Dauer von mindestens 24 Stunden anhalten müssen, um als Schub klassifiziert werden zu können. Neurologische Defizite werden durch den Patienten subjektiv berichtet oder basierend auf einer Untersuchung objektiv erhoben. Zur Einstufung als neues Schubereignis muss zudem ein zeitlicher Abstand von mindestens 30 Tagen zum vorausgegangenen Schub bestehen. Ferner darf der Schub nicht aufgrund von Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder aufgrund einer Infektion oder anderweitiger physischer oder organischer Ursache erfolgt sein (7, 20). Ein Schub kann sich auch durch atypische Symptome präsentieren. So können beispielsweise neuropsychiatrische Symptome, isolierte schwere Fatigue, epileptische Anfälle oder Kopfschmerzen auftreten.

Die Dauer eines Schubes liegt zwischen einigen Tagen bis hin zu mehreren Monaten, wobei die Schubfrequenz zwischen weniger als einmal pro Jahr bis hin zu mehr als zwei Mal jährlich liegen kann (23-25). Die Remission oder Erholung nach einem Schub kann vollständig oder unvollständig sein (1). Einer britischen Studie zufolge, die 279 Schübe bei 182 RRMS-Patienten untersuchte, weisen 49% der Patienten zumindest ein gewisses Restdefizit der Behinderung nach einem Schub auf (26). Ferner haben sowohl der Grad der Erholung nach einem Schub als auch die Schubfrequenz einen wesentlichen Einfluss auf die Krankheitsprogression und die Behinderung (27, 28).

Bei etwa der Hälfte der Patienten ohne Behandlung mit einer krankheitsmodifizierende Therapie (Disease-modifying Therapies, DMT) und bei etwa einem Drittel der Patienten unter Behandlung mit beta-Interferonen oder Glatirameracetat erfolgt ein Schub innerhalb von zwei Jahren nach dem ersten Ereignis (22).

In der nachfolgenden Tabelle 3-2 sind mögliche Anzeichen und Symptome der MS zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Übersicht der häufigsten Anzeichen und Symptome bei MS

Symptomkategorie	Anzeichen und Symptome
Sensorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Taubheit, Parästhesie • Beeinträchtigt Empfinden oder Positionsbewusstsein • Gesichtsmuskelschwäche oder Neuralgie • Neuropathischer Schmerz • Lhermitte-Phänomen, charakteristisch für MS; empfunden als vorübergehender elektrischer Schock, der nach Beugung des Halses die Wirbelsäule hinunterstrahlt.
Visuell	<ul style="list-style-type: none"> • Einseitige Sehnervenentzündung • Verschwommene Sicht, Doppelbilder • Schmerz bei Augenbewegungen
Motorisch	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Schwäche • Spastik, Tremor • Beeinträchtigte Geschicklichkeit, beeinträchtigte Koordination • Gangstörung • Schwindel, Gleichgewichtsprobleme
Kognitiv/Gefühlslage	<ul style="list-style-type: none"> • Konzentrations- oder Aufmerksamkeitsprobleme • Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und der exekutiven Funktion • Depression, Angstzustände

Symptomkategorie	Anzeichen und Symptome
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde körperliche Belastbarkeit • Anhaltende systemische Ermüdung
Urogenital	<ul style="list-style-type: none"> • Darmstörungen (z. B. Verstopfung, Inkontinenz) • Blasenfunktionsstörungen (z. B. erhöhte Dringlichkeit oder Häufigkeit, Retention, Harnwegsinfektionen)
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • Wärmeempfindlichkeit (Uhthoff-Phänomen) • Sexuelle Funktionsstörungen (z. B. erektile Dysfunktion, geringe Libido) • Anfälle
Abkürzungen: MS: Multiple Sklerose Quellen: (21, 29, 30)	

Patienten mit RRMS weisen während eines Schubes meistens mehrere Symptome gleichzeitig auf. So wurde im Rahmen einer Auswertung von Daten des *North American Research Committee on Multiple Sclerosis* (NARCOMS)-Registers beobachtet, dass die untersuchten RRMS-Patienten (n = 344) während ihres letzten Schubes im Durchschnitt 6,5 Symptome aufwiesen (25). Dabei waren die häufigsten Symptome Fatigue (68%), Schwäche der unteren Gliedmaßen (63%), Taubheit und Kribbeln (55%), Gehschwierigkeiten (51%), Schwäche der Hände/Arme (49%), Koordinationsprobleme (47%), Schwindel und Gleichgewichtsprobleme (46%), Muskelverspannungen (46%), kognitive Probleme (42%), Sehstörungen (34%), Blasenbeschwerden (31%), Schmerzen, Brennen oder Jucken (27%) und Darmstörung (19%).

Komorbiditäten und Krankheitslast

Komorbiditäten, die bei MS in erhöhter Prävalenz vorliegen, umfassen psychische Störungen wie Depression und Angstzustände sowie weitere Erkrankungen wie Diabetes, Hyperlipidämie, Schilddrüsenerkrankung, chronische Lungenkrankheit, gastrointestinale Störungen, Migräne und Bluthochdruck (31-34). Dabei kann das Vorliegen bestimmter oder multipler Komorbiditäten das Risiko für einen Schub erhöhen (33).

Während sich im frühen Krankheitsverlauf akut auftretende Symptome oftmals vollständig oder zumindest teilweise zurückbilden, kommt es mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einer stetigen und von Schüben unabhängigen Behinderungsprogression. Gemäß einer Auswertung des deutschen MS-Registers aus dem Jahr 2018 benötigen 15,1% der MS-Patienten eine Gehilfe, um eine Strecke von 100 Metern zu gehen (Expanded Disability Status Scale [EDSS] ≥ 6) und 2,5% der Patienten sind auf einen Rollstuhl angewiesen (EDSS ≥ 8) (35). Auch die Lebenserwartung ist bei MS-Patienten um sieben bis 14 Jahre geringer als in der Gesamtbevölkerung (36).

Zu den häufigsten Symptomen der MS zählen Spastik, Gangstörung und eingeschränkte Mobilität, Taubheitsgefühle, Ataxie und Tremor, neurogene Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Augenbewegungsstörungen, Sprech- und Schluckstörungen (Dysarthrophonie und Dysphagie). Sehr häufig kommt es aber auch zu schlechter erfassbaren, nicht körperlichen Symptomen wie Schmerzen, sexuellen Funktionsstörungen, kognitiven Defiziten und vor allem Fatigue, die nicht als offenkundig beeinträchtigend von anderen Menschen wahrgenommen werden (37-39). In einem deutschen MS-Register war die Fatigue mit 58% das häufigste Symptom und trat bei 31% der Patienten bereits innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre auf (7). Die Fatigue ist eines der Symptome, „(...) die den Patienten in seiner Lebensqualität subjektiv am stärksten beeinträchtigen“ (39). Aufgrund von Fatigue kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der MS-Patienten in Alltag und Beruf; sie gilt als eine der Hauptursachen für eine vorzeitige Erwerbsunfähigkeit (7).

Etwa jeder vierte MS-Patient leidet gemäß einer aktuellen Auswertung des MS-Registers der *Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (DMSG)* an Schmerzen. Dies traf im ersten Erkrankungsjahr auf 15,9% der Patienten zu, dieser Anteil steigt mit der Krankheitsdauer (40). Gleichzeitig geht eine MS-Erkrankung bei vielen Patienten mit diversen Komorbiditäten, wie beispielsweise Depression, einher (34). Etwa 60% der MS-Patienten leiden zumindest zeitweise an einer Depression; die Suizidrate liegt bei diesen Patienten etwa 7,5-fach höher als bei Kontrollpersonen gleichen Alters (41, 42).

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität von MS-Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend verschlechtert (43-45). Symptome, wie kognitiver Verfall, haben dabei einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität und auch auf das Erwerbsleben der Patienten (46, 47). So konnte im Rahmen einer Auswertung des MS-Registers der DMSG festgestellt werden, dass 22,7% der MS-Patienten vorzeitig berentet werden. Lediglich 37,4% der Patienten waren vollzeitbeschäftigt (Vergleich gemäß Mikrozensus 2016: 47,9% der 15- bis 74-jährigen in der Gesamtbevölkerung waren vollzeitbeschäftigt) (48). Fast die Hälfte der MS-Patienten fühlt sich dabei durch die Erkrankung in ihrer aktuellen Tätigkeit eingeschränkt (48). In der Gesamtschau ist die MS auch von hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung, da überwiegend junge Erwachsene im erwerbstätigen Alter von MS betroffen sind (49, 50).

Diagnostik und Prognose

Diagnose

Die neurologischen Symptome der MS können je nach der/den von der Krankheit betroffenen ZNS-Region(en) sehr unterschiedlich ausfallen. Sie umfassen sensomotorische Probleme, Sehstörungen und andere neurologische Syndrome (siehe Tabelle 3-2) (1, 21). Die Diagnose MS erfolgt nach Ausschluss anderer möglicher Erkrankungen (7). Erkrankungen, wie

- demyelinisierende Erkrankungen (Neuromyelitis optica Spektrum-Erkrankungen, progressive multifokale Leukoenzephalopathie),
- inflammatorische Erkrankungen (Neurosarkoidose, Morbus Behçet, Bindegewebs-erkrankungen, wie das Sjögren-Syndrom),
- vaskuläre Erkrankungen (primäre oder sekundäre ZNS-Vaskulitis, Diabetes mellitus),

- Infektionen (Borreliose, Humanes Immundefizienzvirus [HIV]) und
- genetische Defekte (Huntington-Krankheit, Leukodystrophie)

können ähnliche Symptome, wie sie bei der MS auftreten, aufweisen (21, 30).

Obwohl insbesondere MRT-Aufnahmen zur Visualisierung von Läsionen im ZNS durchgeführt und zur Diagnostik von MS herangezogen werden, sind diese allein nicht ausreichend für eine MS-Diagnose (20, 51, 52). Die MS-Diagnose stützt sich primär auf klinische Symptome in Kombination mit dem Nachweis von Läsionen im MRT. Ferner werden zur Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen Daten aus verschiedenen Untersuchungen berücksichtigt, einschließlich weiterer bildgebender Verfahren, Laboruntersuchungen und weiterer paraklinischer Untersuchungen (20, 29). Darüber hinaus basiert die MS-Diagnose auch auf biochemischen Anomalien im Liquor, welcher mittels Lumbalpunktion gewonnen wird (1, 20). Auch Untersuchungen, wie die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, können für die MS-Diagnostik hilfreich sein (29, 53).

Diagnostikkriterien

Bei den durch das *International Panel of the Diagnosis of MS* publizierten McDonald-Kriterien handelt es sich um allgemein anerkannte Kriterien zur Diagnose der MS (2). Diese werden in regelmäßigen Abständen basierend auf den neuesten medizinischen Erkenntnissen aktualisiert. Die gemäß McDonald-Kriterien gestellte MS-Diagnose stützt sich dabei aktuell schwerpunktmäßig auf MRT-Aufnahmen sowie auf klinische Evidenz (siehe Tabelle 3-3) (7, 20, 54, 55). Für die Stellung der MS-Diagnose ist mindestens ein Nachweis der räumlichen Disseminierung (Dissemination In Space, DIS) sowie der zeitlichen Disseminierung (Dissemination In Time, DIT) der Läsionen im MRT erforderlich (7, 20, 54, 55). Im Rahmen der Überarbeitungen der McDonald-Kriterien haben sich auch die genauen Definitionen von DIS und DIT entsprechend weiterentwickelt.

Während sich die DIS im Allgemeinen auf Anzeichen einer Läsionsbildung in mehreren Regionen des ZNS bezieht, bezeichnet die DIT Anzeichen von neuen Läsionen im Verlauf über die Zeit (55). Der Hauptfaktor zum Nachweis einer DIS ist die Anzahl an Läsionen mit objektiver klinischer Evidenz, d. h. Läsionen in Bereichen des ZNS, die mit der anatomischen Lage des klinisch isoliertes Syndrom (KIS) übereinstimmen (z. B. T2-hyperintense Läsionen, welche mittels MRT am Sehnerv eines Patienten festgestellt werden, der über vorübergehende Sehstörungen am selben Auge berichtet) (20). Zur Diagnose einer RMS ist das Vorliegen von mindestens zwei Läsionen mit objektiver klinischer Evidenz für den Nachweis der DIS ausreichend. Der einflussreichste Faktor bei der Bestimmung der DIT ist die Anzahl an Schüben, wobei ein einziger Schub nach einem KIS bereits für den Nachweis der DIT ausreicht (20, 54).

Im Rahmen der letzten Überarbeitung der McDonald-Kriterien im Jahr 2017 wurde der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden als Ersatz für den kernspintomographischen Nachweis der DIT ergänzt. Symptomatische Läsionen können zum Nachweis von DIS oder DIT bei Patienten mit supratentoriellem, infratentoriellem oder Rückenmarksyndrom herangezogen werden. Ferner können kortikale Läsionen zur Feststellung

von DIS verwendet werden (20). Im Rahmen der in Modul 4A beschriebenen OPTIMUM-Studie wurden die zum Zeitpunkt des Studienbeginns aktuellen McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2010 herangezogen (siehe Tabelle 3-3) (54, 56).

Tabelle 3-3: Übersicht der McDonald-Kriterien aus den Jahren 2010 und 2017

Anzahl Schübe ^a	Anzahl objektiver Läsionen	Zusätzliche erforderliche Daten für eine MS-Diagnose
McDonald-Kriterien 2010 (54)		
≥ 2	≥ 2 ODER objektive klinische Evidenz für <u>eine</u> Läsion mit ausreichender historischer Evidenz für ein vorausgegangenes Schubereignis ^b .	Keine ^c
≥ 2	1	DIS, Nachweis durch ≥ 1 T2-Läsion in mindestens zwei von vier MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder spinal) ODER Abwarten eines weiteren klinischen Schubes ^a , der durch eine Läsion an einer anderen Lokalisation im ZNS verursacht wurde.
1	≥ 2	DIT, Nachweis durch das simultane Vorliegen von asymptomatischen Gadolinium-anreichernden und nicht anreichernden Läsionen zu jeglichem Zeitpunkt ODER Auftreten einer neuen T2-Läsion und/oder von Gadolinium-anreichernden Läsion(en) im Rahmen einer MRT-Folgeuntersuchung, unabhängig vom Zeitpunkt der vorangegangenen (Baseline) MRT-Untersuchung ODER Abwarten eines weiteren klinischen Schubes ^a .

Anzahl Schübe ^a	Anzahl objektiver Läsionen	Zusätzliche erforderliche Daten für eine MS-Diagnose
1	1 (KIS)	<p>DIS und DIT, Nachweis durch:</p> <p><u>DIS:</u></p> <p>≥ 1 T2-Läsion in mindestens zwei von vier MS-typischen Regionen des ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder spinal) ODER</p> <p>Abwarten eines weiteren klinischen Schubes^a, die auf eine andere ZNS-Region hindeutet.</p> <p><u>DIT:</u></p> <p>Simultanes Vorliegen von asymptomatischen Gadolinium-anreichernden und nicht anreichernden Läsionen zu jeglichem Zeitpunkt ODER</p> <p>Auftreten einer neuen T2-Läsion und/oder von Gadolinium-anreichernden Läsion(en) im Rahmen einer MRT-Folgeuntersuchung, unabhängig vom Zeitpunkt der vorangegangenen (Baseline) MRT-Untersuchung ODER</p> <p>Abwarten eines weiteren klinischen Schubes^a.</p>
Schleichende neurologische Progression, die auf eine PPMS hindeutet	-	<p>Ein Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv beobachtet) plus Erfüllen von zwei der drei folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis von DIS im Gehirn basierend auf ≥ 1 T2-Läsionen in für MS typischen ZNS-Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell). 2. Nachweis von DIS im Rückenmark basierend auf ≥ 2 T2-Läsion im Mark. 3. Positiver zerebrospinaler Liquor (isoelektrischer Fokussierungsnachweis von oligoklonalen Banden und/oder erhöhtem IgG-Index).

Anzahl Schübe ^a	Anzahl objektiver Läsionen	Zusätzliche erforderliche Daten für eine MS-Diagnose
McDonald-Kriterien 2017 (20)		
≥ 2	≥ 2	Keine ^e
≥ 2	1 (sowie eindeutige historische Evidenz für einen früheren Schub bei der eine andere anatomische Region betroffen war) ^f	Keine ^e
≥ 2	1	DIS, Nachweis durch einen zusätzlichen klinischen Schub, welcher auf eine andere ZNS-Region hinweist ODER gemäß MRT-Untersuchung ^g .
1	≥ 2	DIT, Nachweis durch einen zusätzlichen klinischen Schub ODER gemäß MRT-Untersuchung ^h ODER gemäß liquorspezifischer oligoklonaler Banden ⁱ .
1	1	DIS, Nachweis durch einen zusätzlichen klinischen Schub, welcher auf eine andere ZNS-Region hinweist ODER gemäß MRT-Untersuchung ^g UND DIT, Nachweis durch einen zusätzlichen klinischen Schub ODER gemäß MRT-Untersuchung ^h ODER gemäß liquorspezifischer oligoklonaler Banden ⁱ .
McDonald-Kriterien von 2010:		
<p>Wenn die Kriterien erfüllt sind und es keine bessere Erklärung für die klinische Präsentation gibt, erfolgt die Diagnose „MS“; bei bestehendem Verdacht, wobei die Kriterien aber nicht vollständig erfüllt werden, lautet die Diagnose „mögliche MS“; sofern eine andere Diagnose während der Bewertung gestellt wird, welche die klinische Präsentation besser erklärt, dann lautet die Diagnose „keine MS“.</p> <p>a: Ein Schub (Exazerbation) ist definiert als ein Patienten-berichtetes oder objektiv beobachtetes Ereignis, welches die typischen Symptome eines akuten inflammatorischen, demyelinisierenden Ereignisses im ZNS aufweist, aktuell oder in der Vergangenheit, mit einer Dauer von mindestens 24 Stunden, wenn kein Fieber oder keine Infektion vorliegt. Das Ereignis sollte durch gleichzeitige neurologische Untersuchung dokumentiert werden, jedoch können manche historischen Ereignisse mit Symptomen und einer Entwicklung, die für MS charakteristisch ist, für die aber keine objektiven neurologischen Befunde dokumentiert sind, einen angemessenen Beweis für ein früheres demyelinisierendes Ereignis darstellen. Berichte über paroxysmale Symptome (historisch oder aktuell) sollten jedoch mehrere auftretende Episoden beschreiben, die mindestens 24 Stunden andauern. Bevor eine definitive MS-Diagnose gestellt werden kann, muss mindestens ein Anfall entweder durch Befunde einer neurologischen Untersuchung oder bei Patienten, die über frühere Sehstörungen berichteten durch eine visuell evozierte potentiale Reaktion bestätigt werden. Alternativ kann auch ein MRT-Befund vorliegen, welcher konsistent mit der Demyelinisierung in der ZNS-Region ist, auf die im historischen Bericht über die neurologischen Symptome hingedeutet wird.</p> <p>b: Am sichersten ist die klinische Diagnose auf Grundlage objektiver klinischer Befunde für zwei Schübe. Bei Fehlen dokumentierter objektiver, neurologischer Befunde können angemessene historische Beweise für einen früheren Schub historische Ereignisse umfassen, die eine Symptomatik und einen Verlauf aufweisen, der charakteristisch für ein früheres entzündliches, demyelinisierendes Ereignis ist; mindestens ein Schub muss jedoch durch objektive Befunde belegt sein.</p>		

Anzahl Schübe ^a	Anzahl objektiver Läsionen	Zusätzliche erforderliche Daten für eine MS-Diagnose
<p>c: Es sind keine zusätzlichen Tests erforderlich. Es ist jedoch wünschenswert, dass jede MS-Diagnose mit Zugang zur Bildgebung auf Grundlage dieser Kriterien erfolgt. Wenn bildgebende oder andere Tests (z. B. Liquor) durchgeführt werden und negativ sind, ist äußerste Vorsicht geboten, bevor eine MS-Diagnose gestellt wird. Ferner müssen alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden. Es darf sich keine bessere Erklärung für die klinische Präsentation ergeben und objektive Beweise müssen vorhanden sein, um die MS-Diagnose zu bestätigen.</p> <p>d: Gadolinium-anreichernde Läsionen sind nicht erforderlich; symptomatische Läsionen bei Personen mit Hirnstamm- oder Rückenmarksyndrom werden nicht berücksichtigt.</p> <p><u>McDonald-Kriterien von 2017:</u></p> <p>Wenn die McDonald-Kriterien von 2017 erfüllt sind und es keine bessere Erklärung für die klinische Präsentation gibt, lautet die Diagnose „MS“. Wenn der Verdacht auf MS aufgrund eines KIS besteht, aber die McDonald-Kriterien 2017 nicht vollständig erfüllt sind, lautet die Diagnose „mögliche MS“. Wird eine andere Diagnose während der Auswertung festgestellt, die das klinische Bild besser erklärt, lautet die Diagnose „keine MS“.</p> <p>e: Es sind keine zusätzlichen Tests zum Nachweis von DIS und DIT erforderlich. Dennoch sollte, sofern möglich, bei allen Patienten, bei denen die Diagnose MS in Betracht gezogen wird, eine MRT-Untersuchung des Gehirns durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte bei Patienten, bei denen zum Nachweis der MS nur unzureichend klinische und MRT-Befunde vorliegen und die sich anders als mit typischem KIS präsentieren oder eine untypische Ausprägung aufweisen, eine MRT-Untersuchung des Rückenmarks oder eine Liquoruntersuchung in Betracht gezogen werden. Wenn diese Tests negativ sind, sollte die MS-Diagnose nur mit Vorsicht gestellt und alternative Diagnosen in Betracht gezogen werden.</p> <p>f: Am sichersten ist die klinische Diagnose auf Grundlage objektiver klinischer Befunde für zwei Schübe. Bei Fehlen dokumentierter objektiver, neurologischer Befunde können angemessene historische Beweise für einen früheren Schub historische Ereignisse umfassen, die eine Symptomatik und einen Verlauf aufweisen, der charakteristisch für ein früheres entzündliches demyelinisierendes Ereignis ist; mindestens ein Schub muss jedoch durch objektive Befunde belegt sein. Bei Fehlen von objektiver Evidenz für einen Schub ist Vorsicht geboten.</p> <p>g: DIS, nachgewiesen mittels ≥ 1 T2-hyperintenser Läsion mit MS-typischer Charakteristik in mindestens zwei von vier Regionen des ZNS (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell oder spinal);</p> <p>h: DIT, nachgewiesen durch das simultane Vorliegen von asymptomatischen Gadolinium-anreichernden und nicht anreichernden Läsionen zu jeglichem Zeitpunkt; ODER Auftreten einer neuen T2-hyperintenseren oder Gadolinium-anreichernden Läsion im Rahmen einer MRT-Folgeuntersuchung, unabhängig vom Zeitpunkt der vorangegangenen (Baseline) MRT-Untersuchung;</p> <p>i: Das Vorliegen liquorspezifischer oligoklonaler Banden gilt nicht automatisch als DIT-Nachweis, kann aber die Notwendigkeit des Nachweises eines weiteren klinischen Schubes ersetzen.</p> <p>Abkürzungen: DIS: Räumliche Disseminierung (Dissemination In Space); DIT: Zeitliche Disseminierung (Dissemination In Time); IgG: Immunglobulin-G; KIS: Klinisch Isoliertes Syndrom; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; ZNS: Zentralnervensystem</p> <p>Quellen: (20, 54)</p>		

Monitoring der Krankheitsprogression

Die Krankheitsprogression der MS wird sowohl mittels radiologischer Untersuchungen als auch über verschiedene Erhebungsinstrumente bewertet. Die derzeit am weitesten verbreiteten Methoden werden nachfolgend beschrieben.

Radiologische Untersuchungen

Neben Anwendung der MRT zur MS-Diagnostik spielt diese eine ebenso große Rolle bei der Bewertung des Krankheitsstatus sowie bei der Abschätzung der Prognose bei RMS-Patienten (57, 58). Gemäß der *International MS Phenotype Group* sollten MRT-Untersuchungen mindestens jährlich durchgeführt werden, um die Krankheitsaktivität zu überwachen (58). Zur

MS-Diagnostik finden die MRT-Methoden T1- und T2-Anwendung. Beide MRT-Methoden bilden die Basis für unterschiedliche Bildkontraste für verschiedene Gewebearten entsprechend ihrer intrinsischen Gewebeeigenschaften. Anhand dieser Kontraste lassen sich permanent geschädigte Bereiche und neue Läsionen bestimmen.

So werden insbesondere ein Anstieg der Gesamtzahl an T2-hyperintensiven Läsionen, des Gesamtvolumens der T2-hyperintensiven Läsionen oder das Vorhandensein von T1-Gadolinium-anreichernden Läsionen (Gd+ T1-Läsionen) als Hinweis auf eine aktive Erkrankung angesehen (58). Ferner werden zur Beurteilung von Axonverlust und Gewebeschäden Veränderungen hinsichtlich der Anzahl und des Gesamtvolumens von T1-hypointensen Läsionen überwacht. Diese Parameter werden auch im Rahmen von klinischen Studien als Endpunkte herangezogen (57).

Anhand T2-gewichteter MRT-Aufnahmen kann festgestellt werden, ob eine Läsion vorliegt, nicht aber, ob es sich um eine akute oder chronische Läsion handelt. Diese Unterscheidung kann mit Hilfe der Gadolinium-Kontrastierung erfolgen. Bei gesunden Menschen ist die Blut-Hirn-Schranke für das Kontrastmittel Gadolinium undurchlässig; erst Störungen in der Blut-Hirn-Schranke, wie sie beispielsweise in der frühen Phase der Läsionsbildung auftreten, ermöglichen eine passive Diffusion an entzündete Stellen des ZNS. Gadolinium reichert sich in den Läsionen an, sodass diese im MRT als Gd+ T1-Läsion sichtbar werden. Da Reparaturprozesse nach einiger Zeit wieder für den dichten Abschluss der Blut-Hirn-Schranke sorgen und dadurch die Passage von Gadolinium verhindert wird, zeigen Gd+ T1-Läsionen im Gehirn ausschließlich akute Entzündungsreaktionen an. Mit Hilfe der Gd+ T1-Läsion ist es daher möglich, auch subklinische Schübe der Erkrankung sichtbar zu machen. (59, 60)

Das ECTRIMS empfiehlt zudem die Anwendung einer Kombination aus MRT-Untersuchungen und klinischen Parametern zur Überwachung des Behandlungsansprechens, wobei die erste MRT-Untersuchung innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsbeginn erfolgen sollte. Folgeuntersuchungen sollten innerhalb eines Jahres stattfinden (61). In der deutschen Leitlinie der *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (DGN) wird eine erste Verlaufsuntersuchung ebenfalls nach sechs Monaten Behandlung empfohlen (7). Es werden zur Bewertung des zunehmend an Bedeutung gewinnenden Behandlungsziels „kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“ (No Evidence of Disease Activity, NEDA) die Anzahl und das Volumen von T2-hyperintensiven oder T1-Gadolinium-anreichernde Läsionen herangezogen, um das Ausmaß der Krankheitsaktivität bei MS-Patienten zu beschreiben (1, 62).

Zudem wird ebenfalls die Hirnatrophie oder der Hirnvolumenverlust (Brain Volume Loss, BVL) bei RRMS-Patienten radiografisch hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit Behinderungsraten und Krankheitsprogression untersucht (57).

Expanded Disability Status Scale

Die EDSS ist eines der am weitesten verbreiteten Instrumente zur Überwachung der Behinderungsprogression. So liefert sie eine zusammengesetzte Bewertung der neurologischen Behinderung des Patienten (63, 64). Insgesamt werden in der EDSS acht neurologische funktionelle Systeme unter Verwendung neurologischer Standarduntersuchungen untersucht,

wobei jedem dieser Bereiche ein Score von 0 bis 5 bzw. 6 zugewiesen wird (der maximale Score hängt vom einzelnen funktionellen System ab). Ein Score von 0 bedeutet eine normale Funktionsfähigkeit und ein Score von 5 oder 6 eine maximale Einschränkung der Funktionsfähigkeit (64). Die acht untersuchten neurologischen funktionellen Systeme umfassen:

- Pyramidenbahn (zuständig für Feinmotorik und willkürliche Motorik; 0: normal; 6; hohe Querschnittslähmung [Tetraplegie]),
- Kleinhirn (0: normal; 5: der Patient ist aufgrund von Ataxie unfähig, koordinierte Bewegungen durchzuführen)
- Hirnstamm (0: normal; 5: der Patient ist unfähig, zu sprechen oder zu schlucken),
- Sinnesorgane (0: normal; 6: weitgehender Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes),
- Darm/Blase (0: normal; 6: vollständiger Verlust der Darm- und Blasenfunktion),
- visuell/optisch (0: normal; 6: stark eingeschränkte Sehschärfe),
- zerebral/geistig (0: normal; 5: Demenz mit Desorientiertheit und Verwirrtheit) und
- andere (0: keine; 1: andere neurologische Befunde aufgrund von MS)

Die den einzelnen funktionellen Systemen zugewiesenen individuellen Scores werden zusammen mit einer ambulanten Beurteilung verglichen, um einen endgültigen EDSS-Score von 0 bis 10 zu erhalten. Dabei werden die Scores in 0,5 Punkt-Schritten vergeben. Die EDSS ist eine nicht-lineare Skala. Ein Score von 0 steht für eine unauffällige neurologische Untersuchung. Scores von $\leq 3,5$ beschreiben Patienten, bei denen keine maßgebliche Einschränkung der Mobilität vorliegt und bei denen Unterschiede im Gesamtscore vorwiegend durch Unterschiede in den funktionellen Systemen bedingt sind. Im Gegensatz dazu definiert sich der EDSS-Wert von Patienten $> 3,5$ primär über die Mobilität der Patienten bzw. über ihre Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen; die Bewertung der funktionellen Systeme spielt in diesem Wertebereich eine zunehmend geringere Rolle. Ein Score von $< 4,5$ bedeutet, dass der Patient weitgehend gehfähig ist und ein Score von 10 steht für den MS-bedingten Tod (64).

Multiple Sclerosis Functional Composite

Ein weiteres Erhebungsinstrument zur Beurteilung der durch MS verursachten Behinderung ist der *Multiple Sclerosis Function Composite* (MSFC). Der MSFC misst die MS-Funktions-einschränkungen anhand einzelner Untertests zur Lauf- und Handfunktion sowie Kognition. Folgende Untertests werden im Rahmen des MSFC durchgeführt (65, 66):

- ein zeitgesteuerter 9-Loch-Peg-Test (Nine-Hole Peg Test, 9HPT) zur Beurteilung der manuellen Geschicklichkeit,
- ein zeitgesteuerter 25-Fuß-Gehtest (Timed 25-Foot Walk, T25FW) zur Beurteilung der Beweglichkeit sowie
- ein 2-minütiger auditorischer Serienadditionstest (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT) zur Beurteilung der kognitiven Funktion (65).

Die individuellen Ergebnisse aus jedem Test werden in Z-Scores (eine statistische Beschreibung des Unterschieds zwischen der individuellen Leistung eines Patienten und der

durchschnittlichen Leistung einer Referenzpopulation) umgewandelt und dann zu einem einzigen zusammengesetzten MSFC-Z-Score kombiniert (65).

Prognostische Faktoren

Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie den natürlichen Krankheitsverlauf der RRMS und die Behinderungsprogression beeinflussen, umfassen:

- das Alter zu Krankheitsbeginn (27, 28, 67),
- das Alter bei Krankheitsprogression (28),
- das Geschlecht (28, 67),
- das Vorliegen von pyramidalen Symptomen zu Krankheitsbeginn (68),
- die betroffenen ZNS-Regionen (28),
- die Krankheitsdauer bis Therapiebeginn (27),
- die Remission nach einem Schub (68),
- das Vorliegen von Depression (68),
- die Schubrate nach Krankheitsbeginn (67, 68) sowie
- der Grad der Behinderung zu Behandlungsbeginn.

Eine unvollständige Rückbildung der ersten Schubsymptome, pyramidale Symptome zu Krankheitsbeginn, komorbide Depression oder kognitive Dysfunktion zu Krankheitsbeginn, ein höherer EDSS-Score zu Krankheitsbeginn und ein größerer Anstieg des EDSS-Scores in den ersten zwei Jahren sowie ein höheres BVL sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert (68-70). Eine bessere Prognose ist mit der Verabreichung von DMT, einem jüngeren Alter zu Krankheitsbeginn, dem weiblichen Geschlecht und optischen Symptomen verbunden (71, 72).

Krankheitsverlauf

MS-Verlaufsformen

Die Erkrankung MS wird gemäß der *International MS Phenotype Group* in vier Verlaufsformen eingeteilt (58). Diese umfassen:

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS),
- die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS),
- die sekundär-progrediente Multiple Sklerose (secondary-progressive MS, SPMS) sowie
- die primär-progrediente Multiple Sklerose (primary-progressive MS, PPMS).

Die verschiedenen Verlaufsformen der MS sind in der nachfolgenden Abbildung 3-3 graphisch dargestellt.

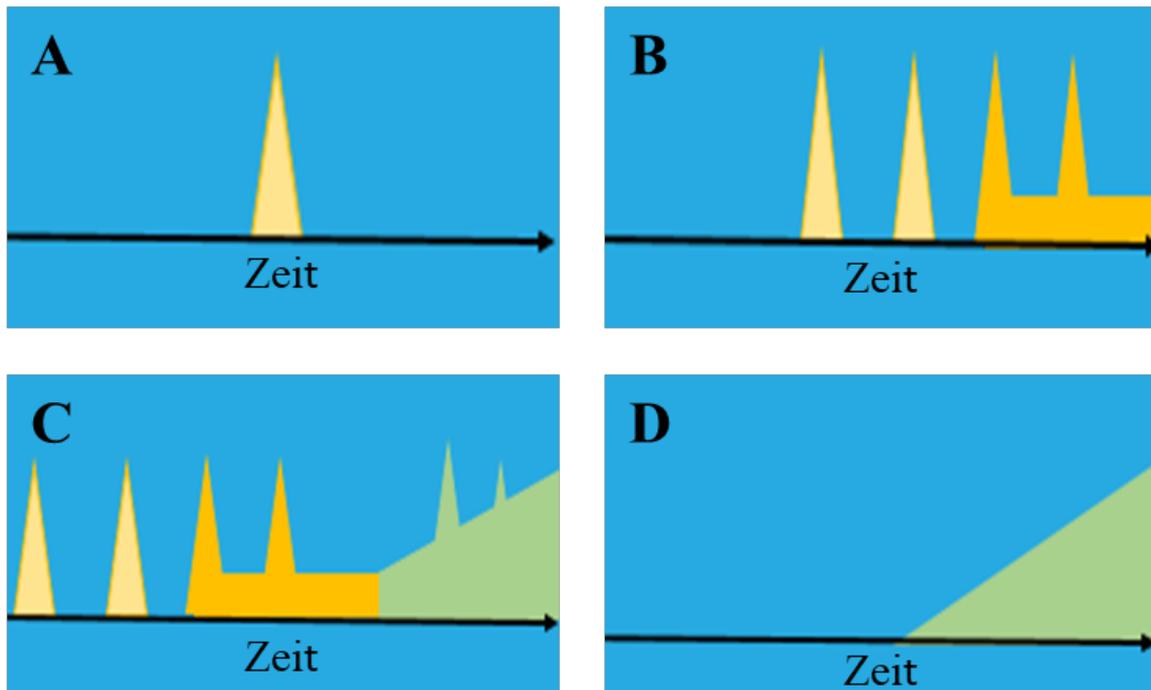


Abbildung 3-3: Progressionsmuster der einzelnen MS-Verlaufsformen, eigene Darstellung nach (58)

A: Klinisch isoliertes Syndrom (KIS); B: Schubförmig-remittierende MS (RRMS); C: Sekundär-progrediente MS (SPMS); D: Primär-progrediente MS (PPMS)

Das **KIS** ist definiert als das erstmalige Auftreten eines akuten klinischen Schubes bei einem Patienten, bei dem bisher keine MS diagnostiziert wurde (Abbildung 3-3 A). Die Anzeichen und Symptome weisen auf eine entzündliche Demyelinisierung hin (räumliche Dissemination von ZNS-Läsionen gemäß McDonald-Kriterien, siehe Tabelle 3-3). Die MS-Diagnose kann allerdings aufgrund der fehlenden zeitlichen Dissemination noch nicht gestellt werden. Beim Auftreten weiterer Schübe erfolgt die Diagnose „MS“, wobei das KIS in diesem Fall als erster Schub gewertet wird (7, 20, 58).

Die **RRMS** ist charakterisiert durch eine Reihe von akuten Schüben, wobei der Zustand des Patienten in den Phasen zwischen den Schüben relativ stabil bleibt (Abbildung 3-3 B). Nach einem Schub erfolgt eine vollständige oder unvollständige Remission der Symptome, wobei die Behinderung durch das Anhäufen der Restdefizite im Verlauf der Zeit nach mehreren Schüben zunimmt (1, 7, 20, 58, 73). Die RRMS wird bei etwa 85% der Patienten initial diagnostiziert (74).

Etwa 80% der Patienten mit RRMS entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine **SPMS** (Abbildung 3-3 C) (4). Bei dieser Verlaufsform kommt es zu einer schrittweisen und irreversiblen Behinderungsprogression, welche sowohl durch Schübe als auch schubunabhängig erfolgen kann (1, 7, 58, 73). Die meisten Patienten mit RRMS entwickeln innerhalb von etwa zehn bis 15 Jahren eine SPMS (1).

Während der generelle Krankheitsverlauf der RRMS einem typischen zeitlich engem Verlauf von Rezidiven und Remissionen mit allmählich zunehmender Anhäufung von Behinderungen gleicht, ist der Krankheitsverlauf bei jedem einzelnen Patienten mit RRMS dennoch sehr individuell. Ferner konnte beobachtet werden, dass sich die Anzeichen und Symptome während eines Schubes im Verlauf der Erkrankung verändern (75). Auch die Schubrate wird im Krankheitsverlauf geringer (76).

Im vorliegenden Dossier umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit **schubförmiger MS (relapsing Multiple Sclerosis, RMS)** mit aktiver Erkrankung definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Die übergeordnete Kategorie der RMS beinhaltet sowohl die Verlaufsformen RRMS als auch SPMS mit aufgesetzten Schüben (aktiv progredient und aktiv nicht progredient) (7, 77).

Bei etwa zehn bis 15% der MS-Patienten wird zu Krankheitsbeginn die **PPMS** diagnostiziert (78). Diese MS-Verlaufsform ist charakterisiert durch eine kontinuierliche Progression der Behinderung ab Krankheitsbeginn, wobei diese schubunabhängig verläuft (Abbildung 3-3 D) (7). Das Muster der Progression ist vergleichbar mit dem der SPMS (58). Patienten mit PPMS weisen allerdings eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit anderen MS-Verlaufsformen, da die irreversible Behinderung früher eintritt (79).

Für die Diagnose und Klassifikation sowie das Monitoring von MS spielen derzeit insbesondere bildgebende Verfahren (MRT) eine übergeordnete Rolle. Basierend auf MRT-Aufnahmen und dem Auftreten von Schüben erfolgt neben der Einstufung in schubförmige und progressive Verlaufsformen auch die Beschreibung von „Aktivität“ und „Progression“ (58). So wird die RRMS in die Formen „aktiv“ und „nicht aktiv“ unterteilt. Die SPMS und PPMS werden weiter in die Formen „aktiv und progredient“, „aktiv und nicht progredient“, „nicht aktiv und progredient“ und „nicht aktiv und nicht progredient“ untergliedert (58). Dabei soll die Krankheitsaktivität gemäß Lublin et al. 2014 mindestens jährlich anhand des Auftretens von klinischen Schüben und/oder basierend auf MRT-Aufnahmen (Nachweis von Gadolinium-anreichernden [=Kontrastmittel-aufnehmenden] Läsionen; neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) bewertet werden. Die Bewertung der Krankheitsprogression soll ebenfalls mindestens jährlich stattfinden und anhand klinischer Bewertungsmethoden erfolgen. In diesem Zusammenhang ist unter Progression eine objektivierte Zunahme der Behinderung, die schubunabhängig erfolgt, zu verstehen (7, 58).

Ferner erfolgt eine Differenzierung nach RMS-Patienten mit „hochaktiver“ und „nicht hochaktiver“ Erkrankung sowie nach (Vor-)Behandlung mit DMT.

Hochaktive RMS

Die Differenzierung zwischen „**hochaktiv**“ und „**nicht hochaktiv**“ ist für die Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung, da sie Aufschluss über die Krankheitsaktivität im zeitlichen Verlauf liefert. Patienten, die zu Beginn der Erkrankung bereits eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für eine rasche Verschlechterung und einen frühzeitigen Übergang in die SPMS-Verlaufsform und sollten daher mit Medikamenten behandelt werden, die für (hoch)aktive Verläufe indiziert sind (80-85). Zur Bestimmung der

Krankheitsaktivität werden im Allgemeinen die Schubfrequenz, der Schweregrad der Schübe, die Rückbildung der Symptome und die Läsionslast im MRT berücksichtigt (7, 58, 86). Ferner spielt auch die Vortherapie eine Rolle bei der Einstufung der Krankheitsaktivität (7, 87). So wurden auch im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren klinische Parameter, bildgebende Verfahren sowie die Vortherapie zur Definition von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität herangezogen und durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anerkannt (88-90).

Derzeit existiert keine einheitliche Definition einer „**hochaktiven**“ MS-Erkrankung, sodass sich diese sowohl in den Fachinformationen verschiedener zugelassener Präparate als auch in den Leitlinien unterscheidet (7, 52, 82, 83, 87, 91). Auch in der im Mai 2021 veröffentlichten Leitlinie der DGN zur „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“, konnte aufgrund der noch unzureichenden Datenlage keine allgemeingültige Definition für „hochaktiv“ festgelegt werden (7). Ferner kamen auch im Rahmen vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren unterschiedliche Definitionen von „hochaktiv“ zur Anwendung, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und den G-BA akzeptiert wurden: Fingolimod (Gilenya[®], Beschluss 2016) (92), Cladribin (MAVENCLAD, Beschluss 2018) (89), Ocrelizumab (Ocrevus[®], Beschluss 2018) (88), Ozanimod (Zeposia[®], Beschluss 2021) (93).

Die im vorliegenden Dossier angewandte Definition zur Einteilung der Ponesimod-Patientenpopulation in Patienten mit und ohne hochaktiven Erkrankungsverlauf wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

Zielpopulation für Ponesimod

Im vorliegenden Dossier umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Gemäß dem Beratungsgespräch vom 15. Januar 2021 (94) unterscheidet der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ponesimod zwei Patientenpopulationen. Die Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 beinhalten folgende Patienten:

- **RMS1:** Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- **RMS2:** Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Die beiden Teilpopulationen werden somit nach den beiden Hauptkriterien „Vorbehandlungsstatus“ (nicht bzw. nicht angemessen vorbehandelt; angemessen vorbehandelt) und „Krankheitsaktivität“ (nicht hochaktiv; hochaktiv) differenziert.

Im Beratungsgespräch vom 15. Januar 2021 hat der G-BA des Weiteren darauf verwiesen, dass gemäß Guideline der EMA für das Vorliegen einer hochaktiven Erkrankung eine Kombination

aus unter Therapie persistierenden klinischen Schüben und einer Aktivität im MRT genannt werde (77). Es sei daher fraglich, ob Patienten, die ausschließlich in der bildgebenden Diagnostik eine Entzündung zeigen, jedoch keine klinischen Symptome aufweisen, bereits regelhaft für eine Eskalationstherapie in Frage kämen. (94)

Vor diesem Hintergrund wurde bei der Auswertung der OPTIMUM-Studie für das vorliegende Nutzendossier bei Patienten von einer hohen Krankheitsaktivität ausgegangen, wenn sie

- im vorangegangenen Jahr vor Studieneinschluss mindestens einen qualifizierenden Schub, d. h. einen Schub während oder unmittelbar nach einer angemessenen Vorbehandlung mit DMT (maximaler Abstand zum Ende der Vorbehandlung: zwei Monate), erlebt hatten
und
- trotz angemessener Vorbehandlung mit DMT zu Baseline in der MRT-Untersuchung mindestens eine Gadolinium-anreichernde (Gd+ T1)-Läsion nachgewiesen wurde.

Eine angemessene (Vor-)Behandlung umfasst i. d. R. sechs Monate. In Abhängigkeit von der Schubfrequenz und -schwere sowie Behinderungsprogression kann die Behandlungsdauer mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie weniger als sechs Monate betragen und muss begründet werden (94). Dieser Zeitraum wurde auch seitens des G-BA im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen herangezogen (88, 89).

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.

Therapieziele und Therapieoptionen

Durch das Fortschreiten der Erkrankung kommt es bei MS-Patienten zu zunehmenden körperlichen Behinderungen sowie zu einer Verschlechterung der Lebensqualität (43-45). Während es eine Reihe von Therapieoptionen zur Symptomlinderung und Modifikation des Krankheitsverlaufs gibt, existieren derzeit keine kurativen MS-Therapien (61). Die aktuell verfügbaren Therapien sollen das Auftreten von Schüben und die Behinderungsprogression verzögern oder verhindern, Symptome lindern und eine schnelle Schuberholung ermöglichen (2, 95). Durch diese verschiedenen Therapieansätze kann die Lebensqualität von MS-Patienten erhalten oder verbessert werden.

Das klinische Management der MS beruht aufgrund der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen auf den folgenden drei Säulen (1, 2, 7):

- Symptomtherapie,
- Schubtherapie und
- krankheitsmodifizierende Therapie (disease-modifying Therapy, DMT).

Für das vorliegende Dossier und erwachsene Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung sind ausschließlich die krankheitsmodifizierenden Therapien relevant. Diese werden nachfolgend beschrieben.

Krankheitsmodifizierende Therapie

Krankheitsmodifizierende Therapien sind auf die spezifische MS-Pathologie ausgerichtet und sollen auf diese Weise eine weitere Schädigung des Nervensystems verhindern.

Die Behandlung mit DMT ist auf die nachfolgenden Ziele ausgerichtet:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Schübe,
- Verminderung der Krankheitsaktivität gemäß MRT-Befund,
- Verlangsamung der Krankheitsprogression/Verzögerung der Behinderung sowie
- Verbesserung der Lebensqualität (7, 61, 62).

Die zur Behandlung der MS eingesetzten DMT zielen auf eine Reihe verschiedener Mechanismen im pathologischen Prozess des Erkrankungsgeschehens. Diese umfassen die Unterdrückung der T-Zell- und B-Zell-Proliferation, die Verhinderung der Bewegung von Lymphozyten in das ZNS durch die zielgerichtete Zerstörung der Adhäsionsmoleküle sowie

die Unterdrückung der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (2). Ein weiterer Mechanismus ist die Verhinderung der Migration der Lymphozyten aus den Lymphknoten (96). Sphingosin-1-Phosphat (S1P), ein Sphingolipid-Metabolit, ist ein Signalmolekül, welches u. a. an der Migration von Immunzellen aus dem peripheren Lymphgewebe beteiligt ist (96, 97). Manche DMT, einschließlich Ponesimod, wirken zielgerichtet auf den S1P-Rezeptor und verhindern auf diese Weise, dass die aktivierten Lymphozyten die Lymphknoten verlassen (96).

Präparate mit beta-Interferon waren die ersten DMT, die zur Behandlung der MS in den 1990er-Jahren auf den Markt kamen. Insbesondere in den letzten Jahren sind seitdem viele weitere Präparate entwickelt worden (Abbildung 3-4) (2).

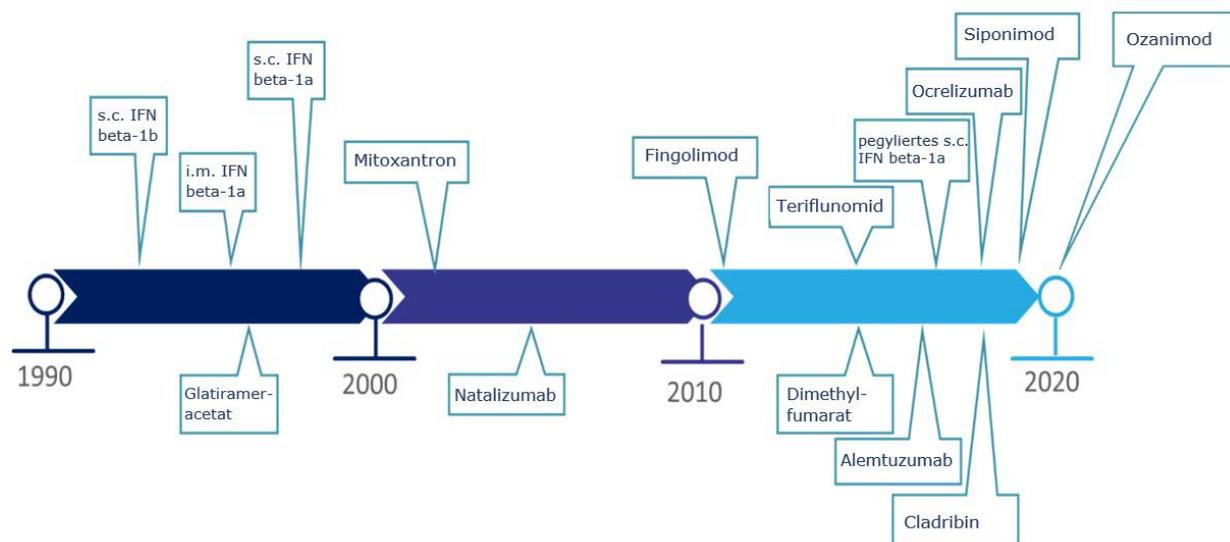


Abbildung 3-4: Zeitstrahl der Zulassung verschiedener krankheitsmodifizierender Therapien (DMT)

Anmerkung: Dargestellt ist die Zulassungsabfolge von DMT in Europa. Häufig unterscheiden sich die Zulassungsdaten zwischen der EU und den USA um ein bis zwei Jahre. Ferner sind nicht alle DMT sowohl in den USA als auch in Europa zugelassen. Daclizumab, welches 2016 in der EU zugelassen wurde, ist hier nicht dargestellt, da es im Jahr 2018 wieder vom Markt genommen wurde.

Abkürzungen: IFN: Interferon; i. m.: Intramuskulär; s. c.: Subkutan

Quellen: modifiziert nach (2, 85, 98)

Die DMT unterscheiden sich generell hinsichtlich ihrer Darreichungsform sowie bezüglich ihrer Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile (99). Auch im Wirkmechanismus gibt es Unterschiede zwischen den DMT. Im Allgemeinen wirken die meisten immunsuppressiv oder immunmodulierend (Tabelle 3-4) (1, 7, 96). Im Gegensatz dazu beeinflussen die Präparate Alemtuzumab, Cladribin und Mitoxantron das adaptive und/oder angeborene Immunsystem. Diese Wirkstoffe haben einen Langzeiteffekt auf das Immunsystem, der anders als bei den immunsuppressiven und immunmodulierenden Wirkstoffen auch nach Beendigung der Therapie anhält, sodass die Therapie daher schlechter steuerbar ist (1). Ferner unterscheiden

sich die DMT hinsichtlich des Anwendungsgebietes; bei einigen Präparaten besteht aufgrund des Sicherheitsprofils eine Beschränkung auf hochaktive RMS/RRMS-Formen (siehe Tabelle 3-4). Alle DMT leisten somit einen relevanten Beitrag in der Behandlung von MS-Patienten und sind demzufolge nicht uneingeschränkt austauschbar.

Tabelle 3-4: Übersicht aller derzeit auf dem deutschen Markt verordnungsfähigen DMT nach Wirkmechanismus

Wirkmechanismus	Wirkstoffe	Präparat	Anwendungsgebiet	Quelle
Immunmodulierend	Glatirameracetat	Copaxone®	RMS	(100)
	Beta-Interferone	Avonex® Rebif® Plegridy® Betaferon® Extavia®	RMS, KIS, SPMS	(82, 100-104)
	Teriflunomid	Aubagio®	RRMS	(105)
Immunsuppressiv	Azathioprin ¹	z. B. Azathioprin Heumann®	Reservemittel; RMS	(106)
	Dimethylfumarat	Tecfidera®	RRMS	(107)
	Fingolimod	Gilenya®	hochaktive RRMS	(83)
	Natalizumab	Tysabri®	hochaktive RRMS	(108)
	Ocrelizumab	Ocrevus®	RMS, PPMS	(84)
	Ozanimod	Zeposia®	RRMS	(85)
	Siponimod	Mayzent®	SPMS ²	(98)
Selektive/nicht selektive Wirkung auf das adaptive und/oder angeborene Immunsystem	Alemtuzumab	Lemtrada®	hochaktive RRMS	(109)
	Cladribin	Mavenclad®	hochaktive RMS	(82)
	Mitoxantron ³	Ralenova®	hochaktive RMS	(110)

¹ Azathioprin sollte wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia Gravis)

² Siponimod ist nur für die aktive SPMS zugelassen.

³ Mitoxantron soll wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden.

Abkürzungen: KIS: Klinisch Isoliertes Syndrom; PPMS: Primär-Progrediente Multiple Sklerose; RMS: Schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: Schubförmig-Remittierende Multiple Sklerose; SPMS: Sekundär-Progrediente Multiple Sklerose

Quellen: (1, 7, 96)

In der früheren DGN/Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)-Leitlinie wurden DMT nach einem zweistufigen Schema als Basistherapeutika oder im Rahmen der Eskalationstherapie eingesetzt (111). Dabei wurden in der Basistherapie Wirkstoffe mit

einem guten Nutzen-Risiko-Profil angewendet (Beta-Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat). In der neuen DGN-Leitlinie wurde das Stufenschema der MS-Therapie abgelöst (7). Die Wirkstoffe werden gemäß der neuen Leitlinie in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt, die sich an der in den jeweiligen Zulassungsstudien beobachteten Schubratenreduktion orientieren.

Generell sollten MS-Patienten gemäß der Leitlinie zunächst mit Präparaten behandelt werden, die ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen (d. h. Wirksamkeitskategorie 1). Sofern mit Präparaten der Wirksamkeitskategorie 1 keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann, erfolgt eine Eskalation auf Präparate mit höherer Wirksamkeit, die allerdings auch mit mehr Risiken und Nebenwirkungen für den Patienten verbunden sein können (Wirksamkeitskategorie 2 oder 3) (7).



Abbildung 3-5: Zuordnung der DMT nach Wirksamkeitskategorie

Quelle: erstellt gemäß (7)

Präparate der Wirksamkeitskategorie 1

Die Wahl des Präparats in der Wirksamkeitskategorie 1 sollte sich gemäß der DGN-Leitlinie nach den Nebenwirkungen und Präferenzen/Komorbiditäten des Patienten richten. Die Wirkstoffe Dimethylfumarat, Glatirameracetat, beta-Interferone und Teriflunomid werden gemäß der Leitlinie der Wirksamkeitskategorie 1 zugeordnet (7).

Beta-Interferone und **Glatirameracetat** gehören, wie oben beschrieben, zu den ältesten MS-Präparaten. Sie verringern das Schubrisiko und die Behinderungsprogression um etwa 30% gegenüber Placebo und weisen daher eine moderate Wirksamkeit auf. Ein Nachteil dieser beiden Substanzen ist die parenterale Verabreichungsform (52). Aufgrund der langjährigen Anwendung seit den 1990er-Jahren ist das Sicherheitsprofil von Beta-Interferonen und Glatirameracetat gut untersucht. Die häufigste Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von Glatirameracetat ist dabei das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle (52, 100). Im Rahmen der Behandlung mit Beta-Interferonen treten als häufigste Nebenwirkung grippeähnliche Symptome, wie Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Asthenie auf (52, 101).

Die oralen Therapeutika **Dimethylfumarat** und **Teriflunomid** stellen gegenüber den Beta-Interferonen und Glatirameracetat eine neue Generation der MS-Präparate dar. Generell werden

heute vermehrt orale Therapeutika stattdessen von parenteralen Therapeutika verschrieben (siehe Verordnungsdaten in Abbildung 3-1).

Beide Präparate sind aufgrund der oralen Darreichungsform einfacher in der Anwendung als beta-Interferone und Glatirameracetat (105, 112). So konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass MS-Patienten bezüglich des Behandlungskomforts zufriedener mit Teriflunomid im Vergleich zu subkutan verabreichtem beta-Interferon waren (107, 113, 114).

Unter der Behandlung mit Dimethylfumarat konnte eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 49% und der Behinderungsprogression um 32% gegenüber Placebo beobachtet werden (52). Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Dimethylfumarat umfassen Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (52, 107).

In einer Dosierung von 14 mg täglich reduzierte Teriflunomid bei RMS-Patienten signifikant die jährliche Schubrate um 36,3% (TOWER-Studie) bzw. 31,5% (TEMPO-Studie) und das Risiko einer Behinderungsprogression um 31,5% bzw. 29,8% im Vergleich zu Placebo (114). Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen, Diarrhö, erhöhte Leberwerte, Übelkeit und Haarausfall (83, 101, 105, 106, 114, 115). Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) hatten im Allgemeinen einen milden bis moderaten Schweregrad und führten selten zum Behandlungsabbruch (114). Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war auch im Rahmen von Langzeit-Sicherheitsauswertungen (bis zu 13 Jahre) für Teriflunomid positiv (114). Teriflunomid weist eine lange Halbwertszeit auf. Mittels Gabe von oralem Colestyramin oder Aktivkohle kann Teriflunomid innerhalb von elf Tagen aus dem Körper ausgeschieden werden (105).

Beim Vergleich der Wirksamkeit von Wirkstoffen der Kategorie 1 gibt es ebenfalls Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen. So konnte bei Teriflunomid und verschiedenen Präparaten mit IFN β -1a eine signifikante Reduktion hinsichtlich der Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression beobachtet werden, nicht jedoch bei IFN β -1b und Glatirameracetat (107, 113, 114). Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen einer *post-hoc*-Analyse zu den oralen Wirkstoffen Dimethylfumarat, Fingolimod und Teriflunomid, dass Teriflunomid der einzige orale Wirkstoff ist, bei dem eine konsistente und signifikante Reduktion des Risikos für eine Behinderungsprogression in zwei verschiedenen Studien beobachtet wurde (108, 115, 116). Ferner konnte anhand von Daten aus der TEMPO-Studie nachgewiesen werden, dass Teriflunomid zu einer signifikanten Reduktion des Hirnvolumenverlusts gegenüber Placebo führt. Diese Beobachtungen gehen mit der in zwei Studien festgestellten Verzögerung der Behinderungsprogression einher (84, 116, 117). Hinsichtlich der Schubreduktion gegenüber Placebo sind die Wirkstoffe Teriflunomid, Glatirameracetat und beta-Interferone in ihrer Wirksamkeit vergleichbar, wobei die Reduktion der jährlichen Schubrate bei allen Wirkstoffen zwischen 29% und 36% lag (107, 113, 114). Der oral verabreichte Wirkstoff Teriflunomid ist bezüglich der Zeit bis zum Therapieversagen (definiert als das erste Auftreten eines bestätigten Schubs oder Behandlungsabbruch aus jeglichem Grund) vergleichbar mit IFN β -1a s. c. (52, 117).

Präparate der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

Sofern unter der Therapie mit Präparaten der Wirksamkeitskategorie 1 bei RMS-Patienten ein hinsichtlich der Entzündungsaktivität aktiverer Verlauf eintritt, wird ein Wechsel auf Präparate der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 empfohlen (7). Dabei sollten auch hier bei der Therapiewahl Nebenwirkungen sowie Präferenzen und Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden. Zu den Wirkstoffen der Kategorie 2 zählen gemäß DGN-Leitlinie Fingolimod, Ozanimod und Cladribin (7). Diese Wirkstoffe weisen eine relative Reduktion der Schubrate um 50% bis 60% im Vergleich zu Placebo auf, sind allerdings mit einem komplexeren Sicherheitsprofil verbunden. Die Zulassung von Cladribin und Fingolimod ist daher beschränkt auf Patienten mit hochaktiver RMS/RRMS (82, 83).

Sowohl bei **Fingolimod** als auch bei **Ozanimod** konnte im Vergleich zu beta-Interferon eine signifikante Reduktion der Schubrate bei RRMS-Patienten beobachtet werden (7). Sehr häufige oder schwerwiegende Nebenwirkungen von Fingolimod umfassen Infektionen (Influenza, Sinusitis), Kopfschmerzen, Husten, Diarrhö, Rückenschmerzen, erhöhte Leberwerte, atrioventrikuläre Blockbilder bei Ersteinstellung und Makulaödem (7, 83). Der Therapiebeginn mit Fingolimod sollte aufgrund der kardialen Nebenwirkungen gemäß Fachinformation von einem kontinuierlichem kardialen Monitoring begleitet werden (83). Ferner wurde nach Markteinführung unter Fingolimod-Behandlung das Auftreten von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet. Bei PML handelt es sich um eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursachte opportunistische Infektion, die tödliche Folgen haben oder zu schweren Behinderungen führen kann (83).

Der Wirkstoff Ozanimod zeigt ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Fingolimod, wobei Infektionen (Nasopharyngitis), Lymphopenie und erhöhte Leberwerte die häufigsten Nebenwirkungen sind (7, 85). Auch unter einer Behandlung mit dem Wirkstoff Ozanimod kann es zu Therapiebeginn zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz kommen. Eine ärztliche Überwachung auf Bradykardie ist allerdings nur bei Patienten mit bestimmten kardialen Vorerkrankungen erforderlich (85).

Cladribin weist eine effektive Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Schubrate sowie der Verzögerung der Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo auf (7). Die relevantesten Nebenwirkungen, die unter Behandlung mit Cladribin auftreten, sind Lymphopenie und Herpes zoster (82). Cladribin weist - wie oben beschrieben - eine sehr lange Wirkdauer auf und ein Therapiekonzept nach dem dritten Behandlungsjahr fehlt. Ferner sind die Risiken im Rahmen des Wechsels auf Wirkstoffe der Kategorie 3 noch nicht bekannt (7).

Ocrelizumab, Rituximab (off-label), Natalizumab und Alemtuzumab zählen zu den Wirkstoffen der Kategorie 3, welche eine Reduktion der Schubrate um > 60% im Vergleich zu Placebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1 aufweisen (7). Alemtuzumab und Natalizumab sind ausschließlich zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS zugelassen (108, 109).

Im Rahmen von klinischen Studien mit RRMS-Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Schubrate gegenüber beta-Interferon sowie ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression unter **Ocrelizumab**-Behandlung beobachtet werden (7). In Zusammenhang mit Ocrelizumab treten sehr häufig Infektionen (Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Influenza), erniedrigte Immunglobulin-M-Werte im Blut und infusionsbedingte Reaktionen auf. Auch unter **Natalizumab** konnte in klinischen Studien ein positiver Effekt hinsichtlich der Schubrate und Behinderungsprogression beobachtet werden (7). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Natalizumab-Behandlung sind Infektionen (Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis), Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Arthralgie und Fatigue (108). Sowohl unter der Behandlung mit Natalizumab als auch unter Ocrelizumab besteht ein Risiko für das Auftreten von PML. Daher spielt im Therapiealgorithmus der DGN-Leitlinie der JCV-Antikörperstatus bei der Therapiewahl eine wichtige Rolle (7). **Alemtuzumab** dagegen sollte nur zur Anwendung kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder Ocrelizumab/Rituximab nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen, und erfordert aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate ein Langzeit-Monitoring der Patienten (7). Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Infektionen (Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Herpesvirus-Infektion), Lymphopenie, Leukopenie, einschließlich Neutropenie, Basedow-Krankheit, Hyperthyreose, Hypothyreose, Kopfschmerz, Tachykardie, Hitzegefühl, Übelkeit und infusions-assoziierte Reaktionen (Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, generalisierter Ausschlag, Pyrexie, Ermüdung und Schüttelfrost) (109).

Moderne Behandlungskonzepte in der MS-Therapie

Aufgrund der Verfügbarkeit von wirksameren Wirkstoffen, gekoppelt mit einem zunehmenden Wissen über die MS-Pathophysiologie, hat sich die MS-Therapie in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt. Die Therapiewahl erfolgt heutzutage patientenindividueller, und wirksamere DMT werden in der MS-Therapie früher eingesetzt. Ferner ist der Endpunkt „Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“ (No Evidence of Disease Activity, NEDA) zu einem Ziel der modernen MS-Therapie geworden. Die klassischen Therapieziele (Reduktion der Anzahl und Schwere der Schübe, Verminderung der Krankheitsaktivität gemäß MRT-Befund, Verlangsamung der Krankheitsprogression/Verzögerung der Behinderung sowie Verbesserung der Lebensqualität) behalten weiterhin ihre Gültigkeit. Die **Ziele moderner Behandlungskonzepte** werden im Folgenden kurz dargestellt.

Patientenindividuelle Behandlung

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der zunehmenden Anzahl an verfügbaren Therapieoptionen verwenden viele Ärzte heute einen *Treat-to-target*-Ansatz, bei dem die Wahl der Behandlung auf Grundlage der Krankheitsaktivität sowie weiterer Faktoren individualisiert wird (1, 7, 118). Bei der Therapiewahl spielen neben der Krankheitsaktivität und -prognose auch die Verträglichkeit, das individuelle Sicherheitsprofil (u. a. Komorbiditäten), die Häufigkeit des Monitorings und Arzneimittelwirkungen (wie z. B. Arzneimittelinteraktionen oder Rebound-Effekte) eine Rolle (7, 119). Beispielsweise kann die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern die Wirksamkeit der Therapie bei einzelnen Patienten reduzieren (7, 108, 109). Weitere patientenindividuelle Faktoren, z. B. ein positiver JCV-Antikörperstatus

oder eine kardiale Vorerkrankung, können zu einem erhöhten Sicherheitsrisiko unter der Behandlung führen, sodass es essentiell für die Therapie ist, dass verschiedene Optionen zur Verfügung stehen (7, 85).

Früherer Behandlungsbeginn/frühzeitige Therapie mit hochwirksamen DMT

Während, wie oben beschrieben, der traditionelle Therapieansatz nach einem Stufenschema verläuft, bei dem zunächst Präparate der Wirksamkeitskategorie 1 aufgrund der geringen Langzeitriskiken angewendet werden sollen, wird diese Herangehensweise in der klinischen Praxis zunehmend durch das Konzept der Therapieauswahl nach Risikostratifizierung abgelöst (7, 52). Es wird angenommen, dass bei vielen MS-Patienten zunächst eine entzündliche Erkrankungsphase besteht, die durch eine degenerative Phase abgelöst wird. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine frühzeitige Behandlung während der entzündlichen Phase aufgrund der immunmodulierenden Wirkung der DMT den größten Effekt hat (1, 62, 118). So werden in der klinischen Praxis inzwischen auch DMT mit einer höheren Wirksamkeit in der ersten Linie eingesetzt (1). In der aktuellen DGN-Leitlinie wird ein Therapiealgorithmus vorgeschlagen, in dem zwar noch das Stufenschema mit einer Steigerung der Wirksamkeitskategorien im Verlauf der Behandlung bei entzündlichen Verläufen dargestellt wird, dennoch wird in Einzelfällen bei Patienten, bei denen ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, empfohlen, in der ersten Linie bereits Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 einzusetzen (7). Im Positionspapier der MSTKG ist der Ansatz der Initiierung von Medikamenten mit höherer Wirkeffizienz (Alemtuzumab, Cladribin, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab oder S1P-Modulatoren) einer von zwei hauptsächlichen Behandlungsweisen (120).

Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von wirksameren DMT wurde NEDA als neues Behandlungsziel implementiert. Der kombinierte Endpunkt (NEDA-3) wird zur Bewertung von Therapien angewendet und ist erreicht, wenn in einem definierten Zeitraum keine Schübe auftraten (NEDA-1), keine Behinderungsprogression stattfand (NEDA-2) und mittels MRT-Untersuchung keine neuen/sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen nachgewiesen wurden (7). Weitere Kriterien, welche allerdings selten in der klinischen Praxis Anwendung finden, umfassen die Hirnatrophie (NEDA-4) sowie Biomarker-Analysen (NEDA-5) (1, 7, 118).

Therapeutischer Bedarf

Effektive Verhinderung von Schüben und neurodegenerativen Prozessen

Ein wesentliches Behandlungsziel in der MS-Therapie ist die Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Schüben sowie die Verhinderung von neurodegenerativen Prozessen. Die aktuell verfügbaren DMT haben einen positiven Effekt auf die Schubrate und potentiell auf die Behinderungsprogression. Dennoch ist eine vollständige Schubverhinderung mittels derzeit verfügbarer DMT nicht möglich und die meisten MS-Patienten erleiden trotz Behandlung mit DMT akute Exazerbationen ihrer Symptome (121).

Bereits ab Krankheitsbeginn finden bei MS-Patienten neurodegenerative Prozesse statt. So treten kognitive Einschränkungen und im MRT sichtbare progressive Hirnatrophie in der frühen

Krankheitsphase schubunabhängig auf (1). Die Neurodegeneration ist der wichtigste zugrundeliegende Mechanismus, der zu permanenter Behinderung bei MS-Patienten führt (2). Keine der aktuell verfügbaren DMT kann diesen neurodegenerativen Prozess rückgängig machen (1, 2). Im Rahmen von verschiedenen Phase-III-Studien an RMS-Patienten konnten NEDA-Raten von unter 50% erzielt werden (1). Diese Zahlen machen deutlich, dass DMT zwar das Auftreten von Schüben und die im MRT ersichtliche Neurodegeneration vermindern, eine vollständige Verhinderung dieser Prozesse ist aktuell allerdings nicht möglich. Daraus ergibt sich ein Bedarf an DMT, die sowohl Schübe als auch schubunabhängige neurodegenerative Prozesse noch effektiver oder vollständig verhindern können.

Da hochpotente DMT meistens mit schwereren Nebenwirkungen verbunden sind, werden diese zum Teil nur bei Patienten mit besonders aggressiven Krankheitsformen eingesetzt, während andere Patienten möglicherweise mit weniger wirksamen Wirkstoffen behandelt werden, die allerdings ein besseres Sicherheitsprofil aufweisen (80, 110, 114, 118, 119). Es herrscht der Konsens, dass die klinische Krankheitsaktivität verhindert bzw. reduziert werden soll und dabei die Lebensqualität erhalten bleibt (7). Der zunehmende Fokus auf die Abwesenheit von Krankheitsaktivität (NEDA) begründet den heute zunehmend verfolgten Ansatz, höherwirksame DMT bereits frühzeitig zu Krankheitsbeginn einzusetzen (1). Daraus ergibt sich für die MS als einer lebenslang anhaltenden Erkrankung ein Bedarf an hocheffektiven, gezielt wirkenden Substanzen, die mit wenig Nebenwirkungen und Risiken für den Patienten verbunden und in der klinischen Praxis gut handhabbar sind.

Aufgrund der Heterogenität des klinischen Krankheitsbildes, der Unberechenbarkeit des Krankheitsverlaufs und der Variabilität von patientenindividuellem Ansprechen und Verträglichkeit besteht ein Bedarf für eine Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen, damit eine für den einzelnen Patienten optimal abgestimmte Therapiewahl getroffen werden kann (1, 73, 80).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ponesimod

Im Rahmen moderner Therapiekonzepte werden hocheffektive Wirkstoffe wie Ponesimod bereits früh in der MS-Therapie eingesetzt, um frühzeitig eine dauerhafte Schädigung des Nervensystems zu verhindern. Die Wirksamkeit von Ponesimod hinsichtlich der Schubreduktion konnte anhand der OPTIMUM-Studie gezeigt werden (56). Im Vergleich zu einer Behandlung mit Teriflunomid kam es unter Ponesimod-Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate um 30,5%. Zudem kam es unter Ponesimod zu einer signifikanten Reduktion der neuen oder sich vergrößernden Läsionen in der Bildgebung (MRT) um 56 % im Vergleich zu einer Behandlung mit Teriflunomid. Ferner zeigte sich im Ponesimod-Arm ein höherer Patientenanteil mit NEDA-3- & NEDA-4-Status. (80, 115, 122, 123) Die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes (NEDA-3: Schubfreiheit, keine Behinderungsprogression und kein Nachweis mittels MRT-Untersuchung von neuen/sich vergrößernden T2- oder Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen in einem bestimmten Zeitraum) zeigen einen höheren Anteil von Patienten ohne Schub zu Woche 108 im Ponesimod-Arm, einen höheren Anteil von Patienten mit Gd+ T1-Läsionen und T2-Läsionen im

Teriflunomid-Arm und eine vergleichbare bestätigte Behinderungsprogression zwischen dem Ponesimod und Teriflunomid-Arm.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ergibt sich in der OPTIMUM-Studie ein ausgeglichenes Bild zwischen Ponesimod und Teriflunomid. Das Sicherheitsprofil von Ponesimod ist insgesamt vergleichbar mit dem von anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Modulatoren (56). Beim Wirkstoff Ponesimod handelt es sich um einen selektiven Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1PR1)-Modulator. Im Gegensatz zu anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR)-Antagonisten erfolgt die hochselektive Wirkung von Ponesimod ausschließlich am S1PR (116, 124). Dadurch wird beispielsweise die unerwünschte Aktivierung des Subtyps S1P3, welche mit Sicherheitsproblemen, wie z. B. einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert wird, umgangen (96). Ponesimod ist zudem durch die orale Formulierung und den Wegfall eines Monitoring bei Therapiebeginn (außer bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen) einfach in der Anwendung (123).

In der Gesamtschau deckt Ponesimod den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf aufgrund seiner hohen Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Schüben sowie des guten Sicherheitsprofils. Darüber hinaus ist Ponesimod aufgrund der raschen Reversibilität der Lymphozyten, der kurzen Halbwertszeit und der oralen Darreichungsform in der klinischen Praxis gut handhabbar. Ponesimod ergänzt somit die Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen der RMS Therapie in idealer Weise und ermöglicht damit eine auf den individuellen Patienten optimal abgestimmte Therapiewahl.

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.

Inzidenz

Derzeit liegen nur wenige und nicht aktuelle Daten zur Inzidenz der MS in Deutschland vor. In der DGN-Leitlinie aus dem Jahr 2014 wird die Inzidenz für Deutschland mit 3,5 bis 5 Fällen je 100.000 Einwohner angegeben. Diese Daten beruhen auf einer Analyse des skandinavischen Landesregisters (111). Weltweit beträgt die Inzidenz 2,5 je 100.000 (Spanne 1,1-4) Einwohner, in Europa ist sie mit 3,8 je 100.000 Einwohner weltweit am höchsten (125). Frauen sind bei der RRMS zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen. Das Patientenkollektiv ist mit einem regelhaften Erkrankungsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr vergleichsweise jung (7).

Prävalenz

Die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) bezifferte im Jahr 2008 die jährliche Prävalenz weltweit auf 30 Erkrankte je 100.000 Einwohner, mit einer breiten Spanne (5-80 je 100.000). Die höchste Prävalenz findet sich in Europa mit 80 je 100.000 Einwohner, in Deutschland liegt sie sogar bei 149 je 100.000 Einwohner (125). Eine Publikation des Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) betrachtet aktuellere Daten der Anzahl der gesetzlich versicherten MS-Erkrankten in Deutschland. Dort wird die Anzahl der MS-Erkrankten für das Jahr 2009 mit 172.497 angegeben, für das Jahr 2015 liegt sie bereits bei 223.838. Dies bedeutet einen Anstieg innerhalb dieses Zeitraums von etwa 30 % (126). Die Prävalenz liegt somit wahrscheinlich inzwischen deutlich höher als noch im WHO Report von 2008 berichtet. Dies bedeutet einen Anstieg innerhalb dieses Zeitraums von etwa 30 % (126). Die Prävalenz liegt somit wahrscheinlich inzwischen deutlich höher als noch im WHO Report von 2008 berichtet.

Ein Report der *The Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF) aus dem Jahr 2020 sieht die Prävalenz in Europa bereits bei 133 je 100.000 Einwohner und schätzt die Anzahl der MS-Erkrankten in Deutschland auf 252.000 (74, 127). Dies unterstützt den in der Publikation des ZI gesehenen Trend.

Aktuelle Daten zur Anzahl der gesetzlich versicherten MS-Erkrankten in Deutschland liegen dem Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS, bis Anfang 2020 Bundesversicherungsamt) vor. Durch den im Jahr 2009 eingeführten morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) ist es möglich, die MS-Prävalenz gesetzlich Versicherter direkt aus dem deutschen

Versorgungskontext herzuleiten, auch wenn die Morbi-RSA Daten ursprünglich für ökonomische und nicht für epidemiologische Zwecke erhoben werden. Die Daten des BAS sind aber vollumfassend, aktuell und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von MS-Präparaten (z. B. Ocrelizumab (128) und Cladribin (129)) anerkannt. Somit bilden die Daten des Morbi-RSA, auch die Basis für die Abschätzung der Prävalenz und Zielpopulation in diesem Nutzendossier. Die MS und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems werden im Rahmen des Morbi-RSA in folgende hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) eingeteilt: HMG072 „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ und HMG234 „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ (130). Eine Dauermedikation ist definiert als Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie für mindestens 183 Tage (131). Für die Ableitung der MS-Prävalenz sind beide HMG relevant und werden im Folgenden einbezogen.

1. Prävalenz "MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS" der gesetzlich Versicherten im Jahr 2019

Der veröffentlichte Datensatz des BAS liefert keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit den einzelnen *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten* (ICD)-Kodierungen, weshalb im ersten Schritt die Prävalenz für die Grundgesamtheit der HMG234 und HMG072 berechnet wird. Basierend auf dem Jahresausgleichsbescheid 2019 (erstellt am 16.11.2020 und somit zum Zeitpunkt der Dossiererstellung die aktuellste Datengrundlage) ergeben sich aus den HMG234 und HMG072 für das Jahr 2019 254.529 gesetzlich Versicherte und somit eine Prävalenzrate der MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS von 348 je 100.000 Versicherte (132). Da von einer gleichbleibenden Prävalenz in den nächsten fünf Jahren ausgegangen wird, kann angenommen werden, dass sich die Zahlen aus dem Jahr 2019 auf das Jahr 2021 übertragen lassen (Begründung siehe unten).

2. Prävalenz "MS" (ICD-10 G35.-) der gesetzlich Versicherten im Jahr 2019

Die HMG234 und HMG072 umfassen die ICD-10 Codes G35.- (Multiple Sklerose [Enzephalomyelitis disseminata]), G36.- (Sonstige akute disseminierte Demyelinisation) und G37.- (Sonstige demyelinisierende Krankheiten des zentralen Nervensystems) (133). Für dieses Nutzendossier sind nur ICD-10 Diagnosen der Gruppe G35.- relevant. Somit muss der Anteil der anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (ICD-10 G36.-, G37.-) herausgerechnet werden. Dieser Fragestellung sah sich Sanofi-Aventis im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung von Teriflunomid bereits gegenüber, sodass der Hersteller eine individuelle Anfrage an das Bundesverwaltungsamt (heute BAS) stellte. Das Ergebnis der Analyse war, dass im Jahr 2010 bei etwa 4 % der Patienten in den relevanten HMG eine „andere demyelinisierende Erkrankung des ZNS“ vorlag (134). Um aktuellere Werte zu diesen Anteilen zu erhalten, hat die Janssen-Cilag GmbH ebenfalls eine entsprechende Anfrage beim BAS gestellt. Da seitens des BAS diese Analyse nicht durchgeführt wurde, werden im Folgenden die Anteile aus dem Nutzendossier von Teriflunomid aus dem Jahr 2013

herangezogen. Daraus ergeben sich 244.348 MS-Erkrankte in der GKV für das Jahr 2019 in Deutschland.

3. Prävalenz "MS" der Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

Es wird angenommen, dass sich der Anteil der gesetzlich versicherten MS-Erkrankten auch auf die Gesamtbevölkerung übertragen lässt. Basierend auf 73.053.000 (Stand: Juli 2020) gesetzlich Versicherten (135) und 83.122.889 (Stand: 30. Juni 2020) Einwohnern (136) ergeben sich somit 278.030 MS-Erkrankte in Deutschland.

Die Herangehensweise der Ableitung der Prävalenz anhand der Morbi-RSA Daten des BAS ergibt eine **Prävalenz der MS in Deutschland von 278.030, was einer Prävalenzrate von 334 je 100.000 Einwohner entspricht**. Die Zahlen aus den oben dargestellten Publikationen des ZI und der MSIF unterstützen die Validität dieser Ergebnisse.

Tabelle 3-5: Herleitung der Prävalenz der MS in Deutschland 2019

Schritt	Inhalt	Anzahl der Patienten 2019
1	Gesetzlich Versicherte mit MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-) ¹ - HMG072 MS ohne Dauermedikation - HMG234 MS mit Dauermedikation	254.529 135.629 118.900
2	Gesetzlich Versicherte mit MS (ICD-10: G35.-) ²	244.348
3	Patienten mit MS in der Gesamtbevölkerung (ICD-10: G35.-) ³	278.030

¹ Quelle: Morbi-RSA Daten des BAS, Jahresausgleichsbescheid 2019 (Patientenzahl = Anzahl VT in HMG/ 365 Tage)
² Anteil der Patienten mit MS (ICD-10: G35.-) an HMG 072 und HMG 234 liegt bei 96%. Quelle: Individuelle Anfrage beim Bundesversicherungsamt (heute BAS) durch Sanofi-Aventis
³ Anzahl MS-Patienten in Gesamtbevölkerung = Gesamtbevölkerung 2019/ Gesamtzahl gesetzlich Versicherter 2019 × Anzahl gesetzlich Versicherter MS-Patienten
 Abkürzungen: BAS: Bundesamt für Soziale Sicherung; HMG: hierarchisierte Morbiditätsgruppen; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten; MS: Multiple Sklerose; RSA: Risikostrukturausgleich;
 VT: Vergleichstherapie; ZNS: Zentralnervensystem

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.

Eine von der Roche Pharma AG durchgeführte Auswertung der Morbi-RSA Daten des BAS / Bundesversicherungsamts (basierend auf den Jahresausgleichsbescheiden) zeigt für die Jahre 2010 bis 2018 eine leichte Steigerung der MS-Prävalenz (128). Die Publikation des ZI unterstützt diese Annahme (126). Ob die Ursache tatsächlich eine Steigerung der Erkrankungshäufigkeit ist oder aber bessere Diagnostik oder die Verfügbarkeit neuer Therapien

für diesen Anstieg ursächlich sind, lässt sich nicht valide sagen. Entsprechend anderer MS-Verfahren der frühen Nutzenbewertung (128, 129, 134, 137) wird eine gleichbleibende Prävalenz der Erkrankung in den kommenden fünf Jahren angenommen.

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der MS-Patienten in den Jahren 2021-2026

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerungszahl ¹	83.495.000	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000
MS Prävalenz	334 je 100.000 Einwohner					
MS-Patienten	278.873	279.194	279.404	279.498	279.471	279.328
¹ Es wurde die 14. koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung (Variante G2-L2-W2) verwendet. Abkürzungen: MS: Multiple Sklerose Quelle: Eigene Berechnung (138)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Ponesimod		
RMS1	211.643-227.749	186.004-200.158
RMS2	24.223-26.067	21.289-22.909

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Die Zielpopulation von Ponesimod umfasst erwachsene Patienten mit einer aktiven RMS-Erkrankung (siehe „Charakterisierung der Zielpopulation“). Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung werden die folgenden zwei Patientenpopulationen differenziert:

- RMS1: Erwachsene Patienten mit RMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patienten mit RMS, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist,
- RMS2: Erwachsene Patienten mit RMS mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Ausgangspunkt für die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist die Herleitung der Prävalenz auf Grundlage der Morbi-RSA Daten des BAS (siehe Abschnitt 3.2.1). Entsprechend des Anwendungsgebiets von Ponesimod sind in den HMG234 und HMG072 sowohl vorbehandelte als auch therapie-naive Versicherte eingeschlossen. Wie oben hergeleitet und angegeben (Schritte eins und zwei), ergibt sich eine **Prävalenz von 244.348 gesetzlich versicherten MS-Erkrankten in Deutschland**.

Da in die hier zugrunde gelegten Morbi-RSA Daten des BAS (133) Versicherte im Alter von 15 bis 124 Jahren eingeschlossen sind, die Zulassung von Ponesimod allerdings auf erwachsene Patienten beschränkt ist, muss der Anteil der unter 18-Jährigen abgezogen werden. Die Bestimmung des Anteils erwachsener Patienten an der Gesamtprävalenz der MS ist anhand der öffentlich verfügbaren Daten des Morbi-RSA nicht möglich.

Eine Publikation von Stark et al. aus dem Jahr 2009 schätzt, dass 3 bis 5 % der Patienten ein Erkrankungsalter von unter 16 Jahren haben (139). Eine von der Celgene GmbH beauftragte Analyse des Neuro-Trans-Data (NTD-)Registers ergab einen Anteil erwachsener Patienten an der Gesamtzahl der im Register dokumentierten MS-Fälle von 99,9 %. Um diesen Abweichungen zu begegnen, wird im Folgenden mit einem Anteil von 0,1 bis 5 % minderjähriger MS-Patienten gerechnet. **Somit erhält man 232.130 bis 244.323 gesetzlich versicherte erwachsene MS-Patienten.** (139). Eine von der Celgene GmbH beauftragte Analyse des Neuro-Trans-Data (NTD-)Registers ergab einen Anteil erwachsener Patienten an der Gesamtzahl der im Register dokumentierten MS-Fälle von 99,9 %. Um diesen Abweichungen zu begegnen, wird im Folgenden mit einem Anteil von 0,1 bis 5 % minderjähriger MS-Patienten gerechnet. **Somit erhält man 232.130 bis 244.323 gesetzlich versicherte erwachsene MS-Patienten.**

Ferner ist die Zulassung von Ponesimod auf die RMS beschränkt, welche sowohl die RRMS als auch SPMS umfasst. Der Anteil von RMS-Patienten auf Basis der aktuellen Zahlen des NTD-Registers beträgt 91,3 % (140). Dies entspricht den aktuellen Daten des Registers der DMSG aus dem Jahr 2019, welches den Anteil der RMS mit 89,3 % ausweist (141). **Somit wird die Anzahl der erwachsenen Patienten mit RMS unter Berücksichtigung der Spanne von 89,3 bis 91,3 % auf 207.292 bis 223.067 prognostiziert.** 2017 lag der Anteil der RMS im DMSG-Register noch bei 84,8 % (142), sodass sich hier eine deutliche Zunahme dieser Verlaufsform in den letzten Jahren zeigt.

Im nächsten Schritt werden die Patientenzahlen der beiden Patientenpopulationen berechnet. Zur Bestimmung der Anteile der Patienten in RMS1 und RMS2 werden die entsprechenden Daten aus dem Ocrelizumab Nutzendossier (G-BA Vorgangsnummer: 2018-02-01-D-332) herangezogen, in welchem die zwei Patientenpopulation ebenfalls dargestellt wurden. Die Roche Pharma AG hatte für die Analyse zur Bestimmung des Anteils der Patienten in der RMS2 das NTD-Register beauftragt. Darin wurde „hohe Krankheitsaktivität“ wie folgt definiert: Erwachsene Patienten, die trotz einer kontinuierlichen Behandlung von mindestens sechs Monaten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie eine Krankheitsaktivität in Form eines Schubes und/oder einer Gadolinium-anreichernden Läsion aufweisen. Obwohl eine hochaktive Verlaufsform in dem hier vorliegenden Nutzendossier zu Ponesimod als

Kombination aus Schub und mindestens einer Gadolinium-anreichernde Läsion definiert wird, und die Definition aus dem Ocrelizumab Nutzenbewertungsverfahren auch eine oder-Verknüpfung zulässt, wird die Analyse aus dem Ocrelizumab Nutzendossier als hinreichende Annäherung an die hier relevante Patientenpopulation gesehen. Dies sind derzeit die besten öffentlich verfügbaren Daten für diese spezifischen Populationen.

Der Anteil an RMS-Patienten, die trotz angemessener Behandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (RMS2), beträgt auf Basis der Analyse im Ocrelizumab Nutzendossier 10,27 % (128). **Dies entspricht in der RMS2 somit 21.766 bis 22.909 Patienten in der GKV.** Im Umkehrschluss entfallen somit 89,73 % auf die Patientenpopulation nicht-vorbehandelter und vorbehandelter Patienten ohne hohe Krankheitsaktivität. **Dies entspricht in der RMS1 somit 190.169 bis 200.158 Patienten in der GKV.**

Nachdem die Größe der Zielpopulation für die gesetzlich Versicherten berechnet wurde, wird dies als Basis für die Berechnung der Größe der Zielpopulation bezogen auf die Gesamtbevölkerung genutzt. Basierend auf 73.053.000 (Juli 2020) gesetzlich Versicherten (135) und 83.122.889 (30.06.2020) Einwohnern (136) ergeben sich somit 211.643 bis 227.749 Patienten in RMS1 und 24.223 bis 26.067 Patienten in RMS2 für die Gesamtbevölkerung.

Die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Ponesimod erfolgte in mehreren Schritten. Teilweise wurden Daten herangezogen, die mit Unsicherheiten behaftet sind, so dass die hier präsentierten Zahlen sowohl einer Über- als auch Unterschätzung darstellen können. Um diese Unsicherheiten zu adressieren, wurde in den entsprechenden Berechnungsschritten mit Spannen gearbeitet.

Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Schritt	Inhalt	Relativer Anteil an vorherigem Schritt	Gesetzlich Versicherte 2019
1	Gesetzlich Versicherte mit MS oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung des ZNS (ICD-10: G35.-, G36.-, G37.-) ¹		254.529
	- HMG072 MS ohne Dauermedikation		135.629
	- HMG234 MS mit Dauermedikation		118.900
2	Gesetzlich Versicherte mit MS (ICD-10: G35.-) ²	96,0 %	244.348
3	Gesetzlich-versicherte Erwachsene mit MS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre) ³	95 bis 99,9 %	232.130-244.323
4	Gesetzlich-versicherte Erwachsene mit RMS (ICD-10: G35.-, ≥ 18 Jahre, Verlaufsform RMS) ⁴	89,3 bis 91,3 %	207.292-223.067
	- RMS1 ⁵	89,73 %	186.004-200.158
	- RMS2 ⁵	10,27 %	21.289-22.909

¹ Quelle: Morbi-RSA Daten des BAS, Jahresausgleichsbescheid 2019 (Patientenzahl = Anzahl VT in HMG/ 365 Tage)

² Anteil der Patienten mit MS (ICD-10: G35.-) an HMG 072 und HMG 234 liegt bei 96%. Quelle: Individuelle Anfrage beim Bundesversicherungsamt (heute BAS) durch Sanofi-Aventis

³ Spanne basierend auf Stark et al., 2009 und ein durch Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers

⁴ Spanne der RRMS + SPMS Anteile aus dem NTD-Register und dem DMSG

⁵ Entsprechend der Anteile der NTD Analyse beauftragt durch Roche

Abkürzungen: BAS: Bundesamt für Soziale Sicherung; DMSG: Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft; HMG: hierarchisierte Morbiditätsgruppen; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten; MS: Multiple Sklerose; NTD: Neuro Trans Data; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; RSA: Risikostrukturausgleich; SPMS: sekundär progredienter Multiple Sklerose; VT: Vergleichstherapie; ZNS: Zentralnervensystem

Quelle: (143)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Ponesimod	RMS1	geringer Zusatznutzen	186.004-200.158
	RMS2	kein Zusatznutzen	21.289-22.909

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.1 angegeben) heran.

Für die Patientenpopulation RMS1 ist das Ausmaß des Zusatznutzens als gering anzusehen. Diese Aussage leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4 A ab. Die Patientenzahlen leiten sich aus Modul 3 A aus dem Abschnitt 3.2.4 ab.

Für die Patientenpopulation RMS2 ist der Zusatznutzen nicht belegt. Die Patientenzahlen leiten sich ebenfalls aus Modul 3 A aus dem Abschnitt 3.2.4 ab.

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 des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, Positionspapieren, ausgewählter Sekundärliteratur (Fachartikeln, Büchern) und den dort zitierten Quellen.

Die Inzidenz wurde mithilfe der Therapieleitlinie, einer orientierenden Literaturrecherche in Pubmed (Suchbegriffe: Inzidenz/incidence kombiniert mit Multiple Sklerose/multiple sclerosis und Deutschland/Germany) sowie in weiteren öffentlich zugänglichen Quellen bestimmt. Die Prävalenz der MS in Deutschland wurde mittels der öffentlich verfügbaren Daten des BAS zum Morbi-RSA bestimmt, insbesondere mit den Risikogruppenanteilen des Jahresausgleichsbescheids 2019. Angaben zur Anzahl der gesetzlich versicherten Personen wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen. Die Anzahl der Einwohner Deutschlands wurde über eine Online-Abfrage der Destatis Datenbank bestimmt.

Die Charakterisierung und Definition der Zielpopulation basiert auf der Fachinformation von Ponvory® sowie einem Beratungsgespräch beim G-BA vom 15. Januar 2021. Zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet wurden eine Publikation des NTD-Registers sowie weitere öffentlich zugängliche Quellen (u.a. bereits veröffentlichte Nutzendossiers) einbezogen.

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. Dobson R, Giovannoni G. *Multiple sclerosis - a review*. European journal of neurology. 2019;26(1):27-40.
2. 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*. Eur J Neurol. 2018;25(2):215-237.
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. The Lancet Neurology. 2010;9(5):520-532.
4. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas of MS 2013. Mapping Multiple Sclerosis Around The World*. 2013. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.
5. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. *High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden*. PloS one. 2014;9(9):e108599.
6. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O'Riordan J. *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014;85(1):76-84.
7. Hemmer B. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 2021 [18.05.2021]. www.dgn.org/leitlinien*.
8. O'Connell K, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C. *Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study*. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;13:75-80.
9. Ribbons K, Lea R, Tiedeman C, Mackenzie L, Lechner-Scott J. *Ongoing increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: A 50-year study*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(8):1063-1071.
10. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. *Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?* Continuum (Minneapolis, Minn). 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. *Multiple Sclerosis*. The New England journal of medicine. 2018;378(2):169-180.
12. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. *Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review*. Neurotoxicology. 2017;61:189-212.
13. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. *Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review*. Journal of neurology & neuromedicine. 2016;1(7):1-5.
14. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis*. Nature. 2011;476(7359):214-219.

15. Legroux L, Arbour N. *Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story*. Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. 2015;10(4):528-546.
16. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. *The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis*. Progress in neurobiology. 2015;127-128:1-22.
17. Dolati S, Babaloo Z, Jadidi-Niaragh F, Ayromlou H, Sadreddini S, Yousefi M. *Multiple sclerosis: Therapeutic applications of advancing drug delivery systems*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;86:343-353.
18. Jones AP, Kermodé AG, Lucas RM, Carroll WM, Nolan D, Hart PH. *Circulating immune cells in multiple sclerosis*. Clinical and experimental immunology. 2017;187(2):193-203.
19. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. *The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis*. CNS drugs. 2016;30(2):135-147.
20. 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):162-173.
21. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. The Lancet. 2017;389(10076):1336-1346.
22. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. *Clinically isolated syndromes*. The Lancet Neurology. 2012;11(2):157-169.
23. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, et al. *Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2010;16(12):1414-1421.
24. Nazareth TA, Rava AR, Polyakov JL, Banfe EN, Waltrip Ii RW, Zerkowski KB, et al. *Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey*. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;26:219-234.
25. Nickerson M, Cofield SS, Tyry T, Salter AR, Cutter GR, Marrie RA. *Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective*. Multiple sclerosis and related disorders. 2015;4(3):234-240.
26. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. *Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis*. Journal of neurology. 2008;255(2):280-287.
27. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. *Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis*. Annals of neurology. 2016;80(1):89-100.
28. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. *Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis*. Neurology. 2015;85(8):722-729.
29. Hunter SF. *Overview and diagnosis of multiple sclerosis*. The American journal of managed care. 2016;22(6 Suppl):s141-150.
30. Saguil A, Kane S, Farnell E. *Multiple sclerosis: a primary care perspective*. American family physician. 2014;90(9):644-652.

31. Edwards NC, Munsell M, Menzin J, Phillips AL. *Comorbidity in US patients with multiple sclerosis*. Patient related outcome measures. 2018;9:97-102.
32. Fromont A, Binquet C, Rollot F, Despalins R, Weill A, Clerc L, et al. *Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis*. Journal of neurology. 2013;260(10):2629-2637.
33. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. *Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study*. Neurology. 2017;89(24):2455-2461.
34. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. *A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(3):263-281.
35. Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, et al. *Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2020;88(7):436-450.
36. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. *Mortality in patients with multiple sclerosis*. Neurology. 2013;81(2):184-192.
37. White CP, White MB, Russell CS. *Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress?* J Neurosci Nurs. 2008;40(2):85-95, 102.
38. Parker LS, Topcu G, De Boos D, das Nair R. *The notion of "invisibility" in people's experiences of the symptoms of multiple sclerosis: a systematic meta-synthesis*. Disabil Rehabil. 2020:1-15.
39. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. *Fatigue beeinflusst das Leben vieler MS-Patienten dauerhaft*. 2020. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/news-article/News/detail/fatigue-beeinflusst-das-leben-vieler-ms-patienten-dauerhaft/news-pagination/2/?cHash=f3929f70340e7502267d83a5db0de44a&L=0>.
40. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V. *Jeder vierte MS-Erkrankte leidet an Schmerzen*. 2020. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/jeder-vierte-ms-erkrankte-leidet-an-schmerzen/>.
41. Hauser SL, Oksenberg JR. *The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration*. Neuron. 2006;52(1):61-76.
42. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. *Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. J Neurol Sci. 2017;372:331-341.
43. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. *Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(2 Suppl):7-15.
44. Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Sailer M, et al. *Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998;65(4):460-466.
45. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2007;10(1):54-60.

46. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. *Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life*. Postgraduate medical journal. 2017;93(1097):143-147.
47. Samartzis L, Gavala E, Zoukos Y, Aspiotis A, Thomaidis T. *Perceived cognitive decline in multiple sclerosis impacts quality of life independently of depression*. Rehabilitation research and practice. 2014;2014:128751.
48. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. *Über die Hälfte der Multiple Sklerose-Erkrankten in Deutschland werden bis zur Rente mit 65 berufsunfähig*. 2019. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/ueber-die-haelfte-der-multiple-sklerose-erkrankten-in-deutschland-werden-bis-zur-rente-mit-65-berufs/>.
49. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(2_suppl):78-90.
50. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(8):1123-1136.
51. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. *MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines*. The Lancet Neurology. 2016;15(3):292-303.
52. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. *Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines*. Multiple sclerosis and related disorders. 2020;37:101459.
53. Walsh P, Kane N, Butler S. *The clinical role of evoked potentials*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2005;76 Suppl 2:ii16-22.
54. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology. 2011;69(2):292-302.
55. Zhang Y, Salter A, Cutter G, Stuve O. *Clinical trials in multiple sclerosis: milestones*. Therapeutic advances in neurological disorders. 2018;11:1756286418785499.
56. Actelion Pharmaceuticals Ltd. *Final Clinical Study Report. Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel group, Active-Controlled, Superiority Study to Compare the Efficacy and Safety of Ponesimod to Teriflunomide in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. OPTIMUM: Oral Ponesimod versus Teriflunomide In relapsing MULTiple sclerosis. Protocol AC-058B301; Phase 3 Confirmatory. JNJ-67896153/ACT-128800 / (ponesimod). 5 February 2020. 2.0. 2020*.
57. Kaunzner UW, Gauthier SA. *MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice*. Therapeutic advances in neurological disorders. 2017;10(6):247-261.
58. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology. 2014;83(3):278-286.

59. Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, et al. *Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol. 2011;70(1):22-29.
60. Sailer M. *Kapitel 12: Magnetresonanztomografie*. in: *Multiple Sklerose*. Schmidt, R.M.; Hoffmann, F.; Faiss, J.H.; Köhler, W. Zettl, U.: Elsevier Health Sciences; 2017.
61. 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*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2018;24(2):96-120.
62. Lazibat I, Samija RK, Rotim K. *INNOVATIVE THERAPIES REDEFINE TREATMENT GOALS IN MULTIPLE SCLEROSIS*. Acta clinica Croatica. 2016;55(1):125-133.
63. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. *Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects*. The Lancet Neurology. 2012;11(5):467-476.
64. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology. 1983;33(11):1444-1452.
65. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure*. Brain: a journal of neurology. 1999;122 (Pt 5):871-882.
66. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis*. BMC neurology. 2014;14:58.
67. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. *Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014;85(1):67-75.
68. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, et al. *Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study*. PloS one. 2016;11(7):e0158978.
69. Radue E-W, Barkhof F, Kappos L, Sprenger T, Häring DA, Vera A, et al. *Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis*. Neurology. 2015;84(8):784-793.
70. Traboulsee AL, Cornelisse^a P, Sandberg-Wollheim M, Uitdehaag BM, Kappos L, Jongen PJ, et al. *Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical. 2016;2:2055217316666406.
71. Cossburn M, Ingram G, Hirst C, Ben-Shlomo Y, Pickersgill TP, Robertson NP. *Age at onset as a determinant of presenting phenotype and initial relapse recovery in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(1):45-54.
72. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. *Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2013;84(10):1082-1091.
73. Confavreux C, Vukusic S. *The clinical course of multiple sclerosis*. Handbook of clinical neurology. 2014;122:343-369.
74. Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS. 3rd edition. PART 1: Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings*. 2020 [30.04.2021].

- <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>.
75. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. *Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(11):1511-1522.
76. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. *Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time*. Neurology. 2009;73(20):1616-1623.
77. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*. 26 March 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015 [22.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
78. Doshi A, Chataway J. *Multiple sclerosis, a treatable disease*. Clinical medicine (London, England). 2017;17(6):530-536.
79. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis*. The New England journal of medicine. 2000;343(20):1430-1438.
80. Multiple Sclerosis Coalition. *The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Principles and current evidence*. 2019. http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color.
81. Kip M, Wiendl H. *Therapie der Multiplen Sklerose*. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH, editors. Weißbuch Multiple Sklerose. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 55-93.
82. Merck Europe B.V. *Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten*. Stand: Januar 2020. 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
83. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln*. Stand: Dezember 2020. 2020 [09.04.2021]. www.fachinfo.de.
84. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Ocrevus®*. Stand: April 2021. 2021 [01.06.2021]. www.fachinfo.de.
85. Celgene Europe B. V. *Fachinformation Zeposia® Hartkapseln*. Stand: Mai 2020. 2020 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
86. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. *Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model*. Therapeutic advances in neurological disorders. 2015;8(1):3-13.
87. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. *Highly active multiple sclerosis: An update*. Multiple sclerosis and related disorders. 2019;30(2019):215-224.
88. 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 – Ocrelizumab*. Vom 2. August 2018. 2018 [28.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.

89. 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 – Cladribin. Vom 17. Mai 2018.* 2018 [27.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4985/2018-05-17_AM-RL-XII_Cladibrin_D-327_TrG.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (B-GA). *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). Vom 20. Juni 2019.* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf.
91. NHS England. *Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Reference: 170079ALG. Date Published: 4 September 2018. Updated: 8 March 2019.* 2019 [28.10.2020]. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>.
92. 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). Vom 19. Mai 2016.* 2016 [27.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Vom 7. Januar 2021.* 2021 [08.01.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-344. Ponesimod zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). 28. Januar 2021* 2021.
95. Schapiro RT. *Team Approach to Complex Symptomatic Management in Multiple Sclerosis.* International Journal of MS Care. 2011;13(S4):12-19.
96. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. *Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis.* Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2017;14(4):859-873.
97. Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, Spiegel S. *Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease.* Trends in cell biology. 2012;22(1):50-60.
98. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Mayzent® 0,25 mg/- 2 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021.* 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
99. Hart FM, Bainbridge J. *Current and emerging treatment of multiple sclerosis.* The American journal of managed care. 2016;22(6 Suppl):s159-170.

100. TEVA GmbH. *Fachinformation COPAXONE PEN 40 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: November 2019.* 2019 [09.04.2021]. www.fachinfo.de.
101. Bayer AG. *Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml®. Stand: Oktober 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
102. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand September 2019.* 2019 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
103. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation Plegridy® 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Dezember 2020.* 2020. www.fachinfo.de.
104. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Extavia®. Stand: Oktober 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
105. sanofi-aventis groupe. *Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021.* 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
106. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. *Fachinformation Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten. Stand: September 2019.* 2019 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
107. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation Tecfidera® 120 mg/ 240 mg magensaftresistente Hartkapseln. Stand: November 2020.* 2020. www.fachinfo.de.
108. Biogen Netherlands B.V. *Fachinformation TYSABRI® 300 mg. Stand: März 2021.* 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
109. Sanofi Belgium. *Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.* 2020 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
110. Meda Pharma GmbH Co K. G. *Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.* 2019 [04.05.2021]. <https://www.fachinfo.de>.
111. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN). *DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online-Version. Stand: 13.08.2014. AWMF-Registernummer: 030 - 050 2014* [27.04.2021]. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2016/02/dgn-kknms_ms-ll_20140813.pdf.
112. Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, et al. *Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis.* *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2014;7(6):263-275.
113. Vermersch P, Oh J, Cascione M, Oreja-Guevara C, Gobbi C, Travis LH, et al. *Teriflunomide vs injectable disease modifying therapies for relapsing forms of MS.* *Multiple sclerosis and related disorders.* 2020;43:102158.
114. Miller AE. *Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience.* *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2017;10(12):381-396.
115. Freedman MS, Montalban X, Miller AE, Dive-Pouletty C, Hass S, Thangavelu K, et al. *Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences using a number needed to treat analysis.* *Multiple sclerosis and related disorders.* 2016;10:204-212.

116. Radue E-W, Sprenger T, Gaetano L, Mueller-Lenke N, Cavalier S, Thangavelu K, et al. *Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA*. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2017;4(5):e390.
117. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(6):705-716.
118. Smith AL, Cohen JA, Le Hua H. *Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions*. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):952-960.
119. Linker RA, Chan A. *Navigating choice in multiple sclerosis management*. *Neurological Research and Practice*. 2019;1(1):1-8.
120. Wiendl H, Gold R, Zipp F. *MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE {MSTKG}: POSITIONSPAPIER ZUR VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE DER MULTIPLER SKLEROSE 2021 (WHITE PAPER)*. 2021.
121. Kalincik T. *Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review*. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):199-214.
122. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdova EK, Hennessy B, et al. *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*. 2021.
123. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory. Stand: Mai 2021*. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
124. Cohan S, Lucassen E, Smoot K, Brink J, Chen C. *Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article*. *Biomedicines*. 2020;8(7).
125. World Health Organization (WHO), Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008*. Geneva: World Health Organization; 2008 [updated 200827.04.2021]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43968>.
126. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, J. B. *Epidemiologie der Multiplen Sklerose - eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. Version 2 am 16.05.2018 mit Corrigendum S. 5 und 7. Versorgungsatlas-Bericht. 2018(17)*.
127. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). *Atlas of MS: Factsheet Germany*. 2020. <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/germany>.
128. Roche Pharma AG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocrelizumab (OCREVUS®). Modul 3A: Erwachsene Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). Stand: 10.01.2018*. 2018 [07.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf.
129. Merck Serono GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Cladribin-Tabletten (MAVENCLAD®). Modul 3A. Stand: 28.11.2017*. 2017 [30.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2194/2017-11-28_Modul3A_Cladribin.pdf.
130. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS). *ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2020 für das Ausgleichsjahr 2021. Anlage 1a zu den*

- Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2020.* 2020 [30.04.2021]. https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip.
131. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS). *Erläuterungen zur Festlegung von Risikogruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das RSA-Ausgleichsjahr 2021.* 30. September 2020. 2020 [30.04.2021]. <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/>.
132. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS). *Jahresausgleichsbescheid 2019 - Risikogruppenanteile.* Erstellt am 16.11.2020. 2020.
133. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS). *ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2019. Anlage 1b zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 28.09.2018.* 2018 [30.04.2021]. <https://www.bundesamtsozialesicherung.de>.
134. sanofi-aventis groupe. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teriflunomid (AUBAGIO®). Modul 3 A. Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose.* Stand: 26.09.2013. 2013 [06.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
135. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln.* Stand: Juli 2020. 2020 [31.01.2021]. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
136. destatis. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit.* Stand: 4. Januar 2021. 2021 [12.01.2021]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html>.
137. Celgene GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ozanimod (Zeposia®). Modul 3A.* Stand: 10.07.2020. 2020 [30.04.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf.
138. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnung zur Entwicklung der MS-Patienten in den Jahren 2021-2026.* 2021.
139. Stark W, Gärtner J. *Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters.* Monatsschrift Kinderheilkunde. 2009;157(1):67.
140. Weih M, Roßnagel F, Dikow H, Wehrle K, Braune S, Bergmann A. *[Data on multiple sclerosis in Germany and their representation in the ambulatory registry NeuroTransData (NTD) network].* Fortschr Neurol Psychiatr. 2020;88(6):379-385.
141. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. *Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.* Stand: August 2019. 2019 [30.04.2021]. https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2019.pdf.
142. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. *Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.* Stand: März 2017. 2017 [06.05.2021]. https://www.dmsg.de/msregister/publikationen/MS-Register%C3%BCbersicht_2017.pdf.
143. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnung zur Herleitung der Größe der Zielpopulation.* 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 3-10 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 3-10: 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				
Ponesimod p.o. 20 mg (Ponvory®)	RMS1/RMS2	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 1-2: 1 x täglich 2 mg Tag 3-4: 1 x täglich 3 mg Tag 5-6: 1 x täglich 4 mg Tag 7: 1 x täglich 5 mg Tag 8: 1 x täglich 6 mg Tag 9: 1 x täglich 7 mg Tag 10: 1 x täglich 8 mg Tag 11: 1 x täglich 9 mg Tag 12-14: 1 x täglich 10 mg <u>Erhaltungsdosierung ab Tag 15:</u> 1 x täglich 20 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
RMS 1				
IFN β-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Woche 1: 1 x 7,5 µg Woche 2: 1 x 15 µg Woche 3: 1 x 22,5 µg <u>Erhaltungsdosierung ab Woche 4:</u> 1x wöchentlich 30 µg	52,1	1

IFN β -1a s.c. 44 μ g/0,5 ml (Rebif [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Woche 1-2: 3 x wöchentlich 8,8 μ g Woche 3-4: 3 x wöchentlich 22 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab</u> <u>Woche 5:</u> 3 x wöchentlich 44 μ g	156,4	1
Peg IFN β -1a s.c. / i.m. 125 μ g/0,5 ml (Plegridy [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 0: 1 x 63 μ g Tag 14: 1 x 94 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab Tag</u> <u>28:</u> alle 2 Wochen 125 μ g	26,1	1
IFN β -1b s.c. 250 μ g/ml (Betaferon [®] , Extavia [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 1, 3, 5: je 62,5 μ g Tag 7, 9, 11: je 125 μ g Tag 13, 15, 17: je 187,5 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab Tag</u> <u>19:</u> jeden zweiten Tag 250 μ g	182,5	1
Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone [®] , Clift [®])	RMS 1	<i>Kontinuierlich</i> 20 mg täglich	365	1
Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®])	RMS 1	<i>Kontinuierlich</i> 40 mg 3 x wöchentlich	156,4	1
Ocrelizumab i.v. 300 mg (Ocrevus [®])	RMS 1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 0: 300 mg Tag 14: 300 mg <u>Erhaltungsdosierung:</u> ab 6 Monate nach der ersten Infusion der Titration: alle 6 Monate 600 mg	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 2	1

Teriflunomid p.o. 14 mg (Aubagio®)	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> 14 mg täglich	365	1
RMS 2				
Alemtuzumab i.v. 12 mg (Lemtrada®)	RMS2	<i>Zyklisch</i> <u>Jahr 1:</u> an 5 aufeinander folgenden Tagen 12 mg/Tag <u>Jahr 2:</u> an 3 aufeinander folgenden Tagen 12 mg/ Tag	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3	1
Fingolimod p.o. 0,5 mg (Gilenya®)	RMS2	<i>Kontinuierlich</i> 0,5 mg täglich	365	1
Natalizumab i.v. 300 mg (Tysabri®)	RMS2	<i>Kontinuierlich</i> 300 mg alle 4 Wochen	13,0	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p.o.: per oral; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; s.c.: subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-10 werden der zu bewertende Wirkstoff Ponesimod sowie die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Analog der in Abschnitt 3.1.1 dargestellten Patientenpopulationen werden in diesem Abschnitt zur vereinfachten Darstellung ebenfalls die Abkürzungen **RMS1** (Erwachsene Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind und deren Erkrankung nicht hochaktiv ist) sowie **RMS2** (Erwachsene Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie) verwendet. Da die Janssen-Cilag GmbH Teriflunomid als adäquate zVT für die Population RMS1 ansieht (siehe Abschnitt 3.1.2) wird diese Therapieoption gleichermaßen aufgeführt. Des Weiteren werden sämtliche in den beiden Wirkstoffklassen der Interferone und Glatirameracetat zur Verfügung stehenden Präparate betrachtet, da alle regelhaft in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (*Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS) zur Anwendung kommen. Sie bieten demnach einen relevanten Mehrwert für die Patienten und sind nicht uneingeschränkt austauschbar.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie Behandlungstagen von Ponesimod und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Bei der RMS handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb die Therapie, mit Ausnahme von Alemtuzumab, kontinuierlich erfolgt und zeitlich nicht begrenzt ist. Aus diesem Grund bezieht sich die nachfolgende Kostendarstellung, auch in Anlehnung an bisherige G-BA Beschlüsse, ausschließlich auf die Erhaltungstherapie eines Patienten (1, 2). Bei Therapien mit einer anfänglichen Auftitrierung wird diese im Text kurz erläutert, allerdings für die nachfolgende Kostenberechnung nicht weiter berücksichtigt.

Grundsätzlich wird in Bezug auf die Angaben zu den Behandlungen nach der ersten Nachkommastelle kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ponesimod (Ponvory®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Ponesimod basieren auf der Fachinformation von Ponvory® (3). Ponesimod ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Ponesimod wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral (p.o.) gegeben. Anfangs wird die Therapie mit einer Dosistitration von 14 Tagen gesteigert. Demzufolge werden an Tag eins und zwei jeweils 2 mg, an Tag drei und vier jeweils 3 mg, an Tag fünf und sechs jeweils 4 mg, an Tag sieben 5 mg, an Tag acht 6 mg, an Tag neun 7 mg, an Tag zehn 8 mg, an Tag elf 9 mg und an den Tagen zwölf bis 14 jeweils 10 mg gegeben. Ab Tag 15 beginnt die Erhaltungstherapie mit einer Dosierung von 20 mg täglich. Somit werden innerhalb eines Jahres bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation RMS1

IFN β -1a (Avonex®/ Rebif®)

IFN β -1a (Avonex®) wird kontinuierlich einmal wöchentlich zu 30 μ g als intramuskuläre (i.m.) Injektion verabreicht. Gemäß Fachinformation kann zu Beginn der Behandlung eine Auftitrierung über die ersten drei Wochen erfolgen, wobei in Woche eins 7,5 μ g, in Woche zwei 15 μ g und in Woche drei 22,5 μ g gegeben werden. Ab Woche vier schließt sich die Erhaltungstherapie mit einmal wöchentlich 30 μ g an. Alternativ kann die Titration mit einer halben Dosis von 15 μ g erfolgen. Je Patient ergeben sich 52,1 Behandlungstage pro Jahr mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag. (4)

IFN β -1a (Rebif®) soll kontinuierlich dreimal wöchentlich zu 44 μ g per subkutaner (s.c.) Injektion gegeben werden. Gemäß Fachinformation wird eine anfängliche Dosistitration für die Wochen eins bis vier empfohlen. Hierbei erhält der Patient in den Wochen eins bis zwei 8,8 μ g dreimal wöchentlich und in den Wochen drei bis vier 22 μ g dreimal wöchentlich. Die Erhaltungsdosierung schließt sich ab Woche fünf mit 44 μ g dreimal wöchentlich an. Demzufolge ergeben sich pro Jahr 156,4 Behandlungstage pro Patient mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag. (5)

Peg IFN β -1a (Plegridy®)

Die Gabe von Peg IFN β -1a erfolgt alle zwei Wochen mit jeweils 125 μ g in Form einer s.c. oder i.m. Injektion. Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Therapie mit einer Auftitrierung zu beginnen, wobei an Tag null 63 μ g und an Tag 14 94 μ g gegeben werden. Ab Tag 28 beginnt die Erhaltungsdosierung mit 125 μ g alle zwei Wochen. Die jeweilige Behandlungsdauer beträgt somit einen Tag an insgesamt 26,1 Behandlungstagen pro Patient. (6)

IFN β -1b (Betaferon®/ Extavia®)

Die Behandlung mit IFN β -1b erfolgt kontinuierlich mit einer s.c. Gabe von 250 μ g alle zwei Tage. Laut Fachinformation wird empfohlen die Therapie mit einer Auftitrierung zu beginnen. Hierbei ist an Tag eins, drei und fünf eine Gabe von jeweils 62,5 μ g, an den Tagen sieben, neun und elf eine Gabe von jeweils 125 μ g und an den Tagen 13, 15, 17 eine Gabe von 187,5 μ g vorgesehen. Ab Tag 19 schließt die Erhaltungsdosierung mit 250 μ g alle zwei Tage an. Aufgrund dieses Behandlungsschemas ergeben sich insgesamt 182,5 Behandlungstage pro Patient mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag. (7, 8)

Glatirameracetat (Copaxone®, Glatirameracetat AbZ®, Clift®)

Für die Behandlung mit Glatirameracetat sind zwei Dosierungsschemata, 20 mg und 40 mg, zugelassen. Beide Dosierungen werden kontinuierlich gegeben, wobei die Gabe von 20 mg Glatirameracetat (Copaxone®, Clift®) (9, 10) täglich und die Gabe von 40 mg Glatirameracetat (Copaxone®, Glatirameracetat AbZ®, Clift®) (11-13) dreimal wöchentlich erfolgt. Beide Dosisstärken werden per s.c. Injektion gegeben. Aufgrund des kontinuierlichen Behandlungsmodus ergeben sich demnach für die 20 mg Dosierung 365 Behandlungstage pro Patient und für die 40 mg Dosierung 156,4 Behandlungstage. Unabhängig von der Dosierung beträgt die jeweilige Behandlungsdauer einen Tag.

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Ocrelizumab wird laut Fachinformation alle sechs Monate per intravenöser (i.v.) Einmalinfusion zu 600 mg verabreicht. Zu Beginn der Behandlung ist eine initiale Dosis von 600 mg in Form von zwei Infusionen mit je 300 mg mit einem Abstand von zwei Wochen vorgesehen. Die Erhaltungsdosierung erfolgt mit 600 mg sechs Monate nach der ersten Infusion der Initialdosis und wird anschließend einmal halbjährlich gegeben. Demzufolge ergeben sich im ersten Behandlungsjahr drei Behandlungstage mit je einem Behandlungstag und ab dem zweiten Jahr kontinuierlich zwei Behandlungstage mit je einem Behandlungstag pro Patient. (14)

Teriflunomid (Aubagio®)

Teriflunomid wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral (p.o.) in einer Menge von 14 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt. (15)

Patientenpopulation RMS2**Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Die Therapie mit Alemtuzumab erfolgt zyklisch mit einer Dosierung von 12 mg als i.v. Infusion über zwei Behandlungsphasen, wobei nach Bedarf zwei weitere Behandlungsphasen angeschlossen werden können. In der ersten Behandlungsphase werden 12 mg/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die zweite Behandlungsphase wird zwölf Monate nach der ersten Behandlungsphase an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit 12 mg/Tag verabreicht. Ebenso die dritte und vierte Behandlungsphase, die jeweils mindestens zwölf Monate nach der vorangegangenen Behandlungsphase folgen kann. Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr fünf Behandlungstage und im zweiten, sowie bedarfsweise im dritten und vierten Behandlungsjahr, drei Behandlungstage pro Patient mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag. (16)

Fingolimod (Gilenya®)

Fingolimod wird im Rahmen der Dauertherapie täglich oral (p.o.) in einer Menge von 0,5 mg gegeben. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal täglicher Gabe 365 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag zu Grunde gelegt. (17)

Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab wird im Rahmen der Dauertherapie kontinuierlich alle vier Wochen als i.v. Infusion mit einer Dosierung von 300 mg verabreicht. Diesem Behandlungsmodus folgend ergeben sich innerhalb eines Jahres pro Patient 13,0 Behandlungstage mit einer jeweiligen Behandlungsdauer von einem Tag. (18)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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			
Ponesimod p.o. 20 mg (Ponvory®)	RMS1/ RMS2	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 1-2: 1 x täglich 2 mg Tag 3-4: 1 x täglich 3 mg Tag 5-6: 1 x täglich 4 mg Tag 7: 1 x täglich 5 mg Tag 8: 1 x täglich 6 mg Tag 9: 1 x täglich 7 mg Tag 10: 1 x täglich 8 mg Tag 11: 1 x täglich 9 mg Tag 12-14: 1 x täglich 10 mg <u>Erhaltungsdosierung ab Tag 15:</u> 1 x täglich 20 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
RMS1			
IFN β -1a i.m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex®)	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Woche 1: 1 x 7,5 μ g Woche 2: 1 x 15 μ g Woche 3: 1 x 22,5 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab Woche 4:</u> 1x wöchentlich 30 μ g	52,1
IFN β -1a s.c. 44 μ g/0,5 ml (Rebif®)	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Woche 1-2: 3 x wöchentlich 8,8 μ g Woche 3-4: 3 x wöchentlich 22 μ g Erhaltungsdosierung ab Woche 5: 3 x wöchentlich 44 μ g	156,4

Peg IFN β -1a s.c. / i.m. 125 μ g/0,5 ml (Plegridy [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 0: 1 x 63 μ g Tag 14: 1 x 94 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab Tag 28:</u> alle 2 Wochen 125 μ g	26,1
IFN β -1b s.c. 250 μ g/ml (Betaferon [®] , Extavia [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 1, 3, 5: je 62,5 μ g Tag 7, 9, 11: je 125 μ g Tag 13, 15, 17: je 187,5 μ g <u>Erhaltungsdosierung ab Tag 19:</u> jeden zweiten Tag 250 μ g	182,5
Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone [®] , Clift [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> 20 mg täglich	365
Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> 40 mg 3 x wöchentlich	156,4
Ocrelizumab i.v. 300 mg (Ocrevus [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> <u>Auftitrierung:</u> Tag 0: 300 mg Tag 14: 300 mg <u>Erhaltungsdosierung:</u> ab 6 Monate nach der ersten Infusion der Titration: alle 6 Monate 600 mg	Jahr 1: 3 ab Jahr 2: 2
Teriflunomid p.o. 14 mg (Aubagio [®])	RMS1	<i>Kontinuierlich</i> 14 mg täglich	365

RMS 2			
Alemtuzumab i.v. 12 mg (Lemtrada®)	RMS2	<i>Zyklisch</i> <u>Jahr 1:</u> an 5 aufeinander folgenden Tagen 12 mg/Tag <u>Jahr 2:</u> an 3 aufeinander folgenden Tagen 12 mg/ Tag	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3
Fingolimod p.o. 0,5 mg (Gilenya®)	RMS2	<i>Kontinuierlich</i> 0,5 mg täglich	365
Natalizumab i.v. 300 mg (Tysabri®)	RMS2	<i>Kontinuierlich</i> 300 mg alle 4 Wochen	13,0
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p.o.: per oral; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; s.c.: subkutan</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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				
Ponesimod p.o. 20 mg (Ponvory®)	RMS1/ RMS2	365	20 mg	7.300 mg <i>Amtliche DDD noch nicht festgelegt</i> <i>Rechnerische DDD:</i> 20 mg (7.300 mg/365 d)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
RMS1				
IFN β-1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RMS1	52,1	30 µg	Amtliche DDD: 4,3 µg 365 d x 4,3 µg = 1.569,5 µg
IFN β-1a s.c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	RMS1	156,4	44 µg	Amtliche DDD: 18,86 µg 365 d x 18,86 µg = 6.883,9 µg
Peg IFN β-1a s.c. / i.m. 125 µg/0,5 ml (Plegridy®)	RMS1	26,1	125 µg	Amtliche DDD: 8,9 µg 365 d x 8,9 µg = 3.248,5 µg

IFN β -1b s.c. 250 μ g/ml (Betaferon [®] , Extavia [®])	RMS1	182,5	250 μ g	Amtliche DDD: 125 μ g (4 Mio. E P) 365 d x 125 μ g = 45.625 μg
Glatirameracetat s.c. 20 mg/ml (Copaxone [®] , Clift [®])	RMS1	365	20 mg	Amtliche DDD: 20 mg 365 d x 20mg = 7.300 mg
Glatirameracetat s.c. 40 mg/ml (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®])	RMS1	156,4	40 mg	Amtliche DDD: 20 mg 365 d x 20 mg = 7.300mg
Ocrelizumab i.v. 300 mg (Ocrevus [®])	RMS1	Jahr 1: 3 Jahr 2: 2	600 mg	Amtliche DDD: 3,29 mg 365 d x 3,29 mg = 1.200,9 mg
Teriflunomid p.o. 14 mg (Aubagio [®])	RMS1	365	14 mg	Amtliche DDD: 14 mg 365 d x 14 mg = 5.110 mg
RMS2				
Alemtuzumab i.v. 12 mg (Lemtrada [®])	RMS2	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3	12 mg	Amtliche DDD: 0,13 mg 365 d x 0,13 mg = 47,5 mg
Fingolimod p.o. 0,5 mg (Gilenya [®])	RMS2	365	0,5 mg	Amtliche DDD: 0,5 mg 365 d x 0,5 mg = 182,5 mg
Natalizumab i.v. 300 mg (Tysabri [®])	RMS2	13,0	300 mg	Amtliche DDD: 10 mg 365 d x 10 mg = 3.650 mg
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); d: dies (Latein: Tag); ggf.: gegebenenfalls; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; μ g: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p.o.: per oral; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der in Tabelle 3-12 genannten Arzneimittel basieren auf den Angaben der amtlichen DDD (Defined Daily Dose). Als Referenz für die genannten DDD-Angaben wurde die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Klassifikation mit Tagesdosen in der amtlichen Fassung für das Jahr 2021 des *Bundesinstituts*

für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) herangezogen (19). Die definierten Tagesdosen sind etablierte unabhängige Vergleichsgrößen, welche bereits seit 1981 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) offiziell als Systematik bei internationalen Arzneimittelverbrauchsstudien empfohlen werden, sodass mithilfe der DDD Arzneimitteltherapien miteinander verglichen werden können (20). Der auf Basis der amtlichen DDD berechnete jährliche Bedarf wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. Lediglich für Ponesimod ist bislang noch keine amtliche DDD verfügbar. Daher wurde im Falle von Ponesimod eine Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis der Fachinformation vorgenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ponesimod (Ponvory®)

Für Ponesimod liegt derzeit noch keine amtliche DDD vor, weshalb der Jahresdurchschnittsverbrauch in diesem Fall auf Basis der Fachinformation ermittelt wird. Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) nehmen Ponesimod kontinuierlich einmal täglich in einer Menge von 20 mg ein – dies entspricht einer Filmtablette mit jeweils 20 mg Wirkstoff. Zu Beginn der Therapie wird gemäß Fachinformation eine Auftitrierung von 2 mg bis 10 mg vorgesehen. Ab Tag 15 schließt sich die Erhaltungstherapie mit 20 mg täglich an. Basierend auf der Erhaltungstherapie ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 mg. (3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation RMS1

IFN β -1a (Avonex®/ Rebif®)

Die amtliche DDD für IFN β -1a (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code [ATC]-Code L03AB07) beträgt bei intramuskulärer Gabe (Avonex®) 4,3 μ g (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.569,5 μ g pro Patient (365 d x 4,3 μ g = 1.569,5 μ g).

Die amtliche DDD für IFN β -1a (ATC-Code L03AB07) beträgt bei subkutaner Darreichungsform (Rebif®) 18,86 μ g (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.883,9 μ g (365 d x 18,86 μ g = 6.883,9 μ g).

Peg IFN β -1a (Plegridy®)

Die amtliche DDD für Peg IFN β -1a (ATC-Code L03AB13) beträgt 8,9 μ g (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.248,5 μ g (365 d x 8,9 μ g = 3.248,5 μ g).

IFN β -1b (Betaferon®/ Extavia®)

Die amtliche DDD für IFN β -1b (ATC-Code L03AB08) beträgt 125 μ g (4 Mio E P) (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 45.625 μ g (365 d x 125 μ g = 45.625 μ g).

Glatirameracetat (Copaxone[®], Glatirameracetat AbZ[®], Clift[®])

Die amtliche DDD für Glatirameracetat (ATC-Code L03AX13) beträgt 20 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 mg (365 d x 20 mg = 7.300 mg).

Ocrelizumab (Ocrevus[®])

Die amtliche DDD für Ocrelizumab (ATC-Code L04AA36) beträgt 3,29 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.200,9 mg (365 d x 3,29 mg = 1.200,9 mg).

Teriflunomid (Aubagio[®])

Die amtliche DDD für Teriflunomid (ATC-Code L04AA31) beträgt 14 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.110 mg (365 d x 14 mg = 5.110 mg).

Patientenpopulation RMS2**Alemtuzumab (Lemtrada[®])**

Die amtliche DDD für Alemtuzumab (ATC Code L04AA34) beträgt 0,13 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 47,5 mg (365 d x 0,13 mg = 47,5 mg).

Fingolimod (Gilenya[®])

Die amtliche DDD für Fingolimod (ATC-Code L04AA27) beträgt 0,5 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 182,5 mg (365 d x 0,5 mg = 182,5 mg).

Natalizumab (Tysabri[®])

Die amtliche DDD für Natalizumab (ATC-Code L04AA23) beträgt 10 mg (19). Bei 365 Tagen im Jahr errechnet sich der mittlere Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg (365 d x 10 mg = 3.650 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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		
Ponesimod (Ponvory®)	945,53 € (Ponvory® Packung zur Einleitung der Behandlung, 2 mg – 10 mg, keine NG (÷), 14 Filmtabletten)	892,02 € [1,77 €, 51,74 €]
	1.869,28 € (Ponvory®, 20 mg, N1, 28 Filmtabletten)	1.764,03 € [1,77 €; 103,48 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
RMS1		
IFN β-1a (Avonex®)	5.101,74 € (Avonex®, 30 µg, N3, 12 St.)	4.811,88 € [1,77 €; 288,09 €]
IFN β-1a (Rebif®)	5.678,26 € (Rebif®, 44 µg, N3, 36 St.)	5.171,39 € [1,77 €; 321,01 €, 184,09 €]
Peg IFN β-1a (Plegridy®)	5.555,09 € (Plegridy®, 125 µg, N3, 6 St.)	5.239,34 € [1,77 €; 313,98 €]

IFN β -1b (Betaferon [®] , Extavia [®])	4.471,75 € (Betaferon [®] , 250 μ g, keine NG (\div), 3x14 St.)	4.253,89 € [1,77 €; 216,09 €]
	4.136,19 € (Extavia [®] , 250 μ g, keine NG (\div), 42 St.)	3.864,34 € [1,77 €; 199,66 €; 70,42 €]
Glatirameracetat (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®])	4.174,38 € (Copaxone [®] , 20 mg, keine NG (\div), 90 St.)	3.937,49 € [1,77 €; 235,12 €]
	3.400,75 € (Clift [®] , 20 mg, keine NG (\div), 90 St.)	3.235,32 € [1,77 €; 163,66 €]
	3.350,81 € (Copaxone [®] , 40 mg, N3, 36 St.)	3.160,95 € [1,77 €; 188,09 €]
	3.716,75 € (Glatirameracetat AbZ [®] , 40 mg, N3, 36 St.)	3.505,99 € [1,77 €; 208,99 €]
	2.732,04 € (Clift [®] , 40 mg, N3, 36 St.)	2.599,34 € [1,77 €; 130,93 €]
Ocrelizumab (Ocrevus [®])	12.620,81 € (Ocrevus [®] , 300 mg, N1, 2 St.)	12.619,04 € [1,77 €]
Teriflunomid (Aubagio [®])	3.020,52 € (Aubagio [®] , 14 mg, keine NG (\div), 84 Filmtabletten)	3.018,75 € [1,77 €]
RMS2		
Alemtuzumab (Lemtrada [®])	11.226,00 € (Lemtrada [®] , 12 mg, N1, 1 St.)	10.535,84 € [1,77 €; 637,84 €; 50,55 €]
Fingolimod (Gilenya [®])	5.936,23 € (Gilenya [®] , 0,5 mg, N3, 98 Hartkapseln)	5.934,46 € [1,77 €]
Natalizumab (Tysabri [®])	2.428,12 € (Tysabri [®] , 300 mg, keine NG (\div), 1 St.)	2.290,96 € [1,77 €; 135,39 €]
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag von 7 % gemäß § 130a Abs. 1, SGB V c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; NG: Normgröße; N1: Packungsgröße für die Akuttherapie oder zur Therapieeinstellung für eine Behandlungsdauer von zehn Tagen; N3: Packungsgröße für die Dauertherapie für eine Behandlungsdauer von 100 Tagen; μ g: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; SGB: Sozialgesetzbuch; St.: Stück; z. B.: zum Beispiel.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1

SGB V für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand 01.06.2021) (21). Dabei wurde bei allen o.g. Therapieoptionen, mit Ausnahme von IFN β -1a mit intramuskulärer Darreichungsform (Avonex[®]), ausgehend vom Netto-AVP pro mg die wirtschaftlichste Packungsgröße ausgewählt. Im Fall von IFN β -1a (i.m.) wird, da es sich bei der schubförmigen Multiplen Sklerose um eine chronische Erkrankung handelt, für die weitere Berechnung die größte verfügbare Packungsgröße herangezogen (Avonex[®], 30 μ g, N3, 12 St.) (4).

Ponesimod (Ponvory[®])

Ponesimod (Ponvory[®]) ist in zwei Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar.

Der AVP für Ponvory[®], Packung zur Einleitung der Behandlung, 2-10 mg, keine Normgröße (NG) (\div), 14 Filmtabletten beträgt 945,53 € Von diesem AVP wird der Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V in Höhe von 51,74 € sowie der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus resultiert ein Netto-AVP von 892,02 €

2-10 mg (14 Filmtabletten): 945,53 €- 51,74 €- 1,77 € = 892,02 €

Der AVP für Ponvory[®] 20 mg, N1, 28 Filmtabletten beträgt 1.869,28 € Von diesem AVP wird der Herstellerrabatt von 7% nach § 130a Abs. 1, SGB V in Höhe von 103,48 € sowie der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Daraus resultiert ein Netto-AVP von 1.764,03 €

20 mg (28 Filmtabletten): 1.869,28 €- 103,48 €- 1,77 € = 1.764,03 €

Da im weiteren Verlauf die Kosten der Erhaltungstherapie dargestellt werden, wird lediglich die Packung Ponvory[®] 20 mg, N1, 28 Filmtabletten zur Berechnung herangezogen.

Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.06.2021 (21) mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

Bei intravenös, subkutan oder intramuskulär zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen auf Basis der benötigten mg zu Grunde gelegt wurden. Dabei wurde, abgesehen von Avonex[®], die wirtschaftlichste Packung gewählt. Bei Substanzen in Tabletten- bzw. Kapselform wird der Bedarf tabletten- bzw. kapselgenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette/-kapsel durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten/Kapseln pro Packung berechnet. Preise werden kaufmännisch auf zwei Dezimalstellen gerundet.

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 3-14 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 3-14: 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				
Ponesimod (Ponvory®)	RMS1/RMS2	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
RMS1				
IFN β-1a (Avonex®)	RMS1	-	-	-
IFN β-1a (Rebif®)	RMS1	-	-	-

Peg IFN β -1a (Plegridy®)	RMS1	-	-	-
IFN β -1b (Betaferon®, Extavia®)	RMS1	-	-	-
Glatirameracetat (Copaxone®, Glatirameracetat AbZ®, Clift®)	RMS1	-	-	-
Ocrelizumab (Ocrevus®)	RMS1	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	2
Teriflunomid (Aubagio®)	RMS1	-	-	-
RMS2				
Alemtuzumab (Lemtrada®)	RMS2	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	Jahr 1: 5 Jahr 2: 3
Fingolimod (Gilenya®)	RMS2		-	-
Natalizumab (Tysabri®)	RMS2	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	13,0
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-14 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (22) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer MS-Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bei der Therapie mit Ponesimod fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Für die o. g. Präparate der zVT, Ocrelizumab, Alemtuzumab und Natalizumab, fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern an (14, 16, 18).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe)	71,00 €
Abkürzung: GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem Vertrag über die „Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8“ entnommen. Hierin wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist (22).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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			
Ponesimod (Ponvory®)	RMS1/RMS2	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
RMS 1			
IFN β-1a (Avonex®)	RMS1	-	-
IFN β-1a (Rebif®)	RMS1	-	-
Peg IFN β-1a (Plegridy®)	RMS1	-	-
IFN β-1b (Betaferon®, Extavia®)	RMS1	-	-
Glatirameracetat (Copaxone®, Glatirameracetat AbZ®, Clift®)	RMS1	-	-
Ocrelizumab (Ocrevus®)	RMS1	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2 x 71,00 € = 142,00 €
Teriflunomid (Aubagio®)	RMS1	-	-
RMS2			
Alemtuzumab (Lemtrada®)	RMS2	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Jahr 1: 5 x 71,00 € = 355,00 € Jahr 2: 3 x 71,00 € = 213,00 €
Fingolimod (Gilenya®)	RMS2	-	-

Natalizumab (Tysabri®)	RMS2	Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	13,0 x 71,00 € = 923,00 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 0 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 3-17: 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. Patientengruppe	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					
Ponesimod (Ponvory®)	RMS1/RMS2	22.995,00 €	-	-	22.995,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
RMS1					
IFN β-1a (Avonex®)	RMS1	20.971,78 €	-	-	20.971,78 €
IFN β-1a (Rebif®)	RMS1	22.481,23 €	-	-	22.481,23 €

Peg IFN β -1a (Plegridy [®])	RMS1	22.703,72 €	-	-	22.703,72 €
IFN β -1b (Betaferon [®] , Extavia [®])	RMS1	16.791,83 €- 18.483,60 €	-	-	16.791,83 € 18.483,60 €
Glatirameracetat (Copaxone [®] , Clift [®]), 20 mg	RMS1	13.121,75 €- 15.968,75 €	-	-	13.121,75 €- 15.968,75 €
Glatirameracetat (Copaxone [®] , Glatirameracetat AbZ [®] , Clift [®]), 40 mg	RMS1	13.176,50 €- 17.773,68€	-	-	13.176,50 €- 17.773,68€
Ocrelizumab (Ocrevus [®])	RMS1	25.238,08 €	-	142,00 €	25.380,08 €
Teriflunomid (Aubagio [®])	RMS1	13.118,10 €	-	-	13.118,10 €
RMS2					
Alemtuzumab (Lemtrada [®])	RMS2	42.143,36 €	-	284,00€	42.427,36 €
Fingolimod (Gilenya [®])	RMS2	22.104,40€	-	-	22.104,40 €
Natalizumab (Tysabri [®])	RMS2	27.949,71 €	-	923,00 €	28.872,71 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; € Euro; IFN: Interferon; Peg: Pegyliertes; RMS: schubförmige Multiple Sklerose					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde die benötigte Anzahl an Tabletten/Kapseln bzw. Injektions-/Infusionslösungen pro Jahr aus dem Jahresverbrauch ermittelt. Anhand der wirtschaftlichsten Packungspreise, mit Ausnahme von Avonex[®], wurde der gerundete Preis auf zwei Dezimalstellen pro Stück kalkuliert, der anschließend mit der Anzahl der Einzelstückpreise pro Jahr multipliziert wurde. Zur vereinfachten Darstellung wurden die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient bei den Präparaten mit dem Wirkstoff Interferon β -1b und Glatirameracetat zusammenfasst und jeweils als Spanne angegeben. Da es sich bei Alemtuzumab um die einzige Therapieoption mit zyklischem Behandlungsmodus handelt, wurden die Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) analog der amtlichen DDD für Jahr eins und zwei gemittelt und der sich daraus ergebende Mittelwert zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient verwendet. Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen wurde jeweils mit den gerundeten Preisen gerechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel**Ponesimod (Ponvory®)**

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ponesimod (Ponvory®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
20 mg x 28	1.764,03 €	7.300 mg	63,00 €	365 (7.300 mg/ 20 mg)	22.995,00 €
^a Da für Ponesimod noch keine amtliche DDD vorliegt, wird laut Fachinformation gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 22.995,00 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Patientenpopulation RMS1****IFN β-1a (Avonex®/ Rebif®)**

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β-1a (Avonex®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
30 µg x 12	4.811,88 €	1.569,5 µg	400,99 €	52,3 (1.569,5 µg / 30 µg)	20.971,78 €
^a Da für IFN β-1a (i.m.) eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; inkl.: inklusive; µg: Mikrogramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe 20.971,78 €

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1a (Rebif[®])

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
44 μ g x 36	5.171,39 €	6.883,9 μ g	143,65 €	156,5 (6.883,9 μ g/ 44 μ g)	22.481,23 €

^a Da für IFN β -1a (s.c.) eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); IFN: Interferon; inkl.: inklusive; μ g: Mikrogramm; s.c.: subkutan.

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 22.481,23 €

Peg IFN β -1a (Plegridy[®])Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Peg IFN β -1a (Plegridy[®])

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
125 μ g x 6	5.239,34 €	3.248,5 μ g	873,22 €	26 (3.248,5 μ g/ 125 μ g)	22.703,72 €

^a Da für Peg IFN β -1a eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); IFN: Interferon; inkl.: inklusive; μ g: Mikrogramm; Peg: Pegyliertes.

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 22.703,72 €

IFN β -1b (Betaferon[®]/ Extavia[®])Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1b (Betaferon[®])

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
250 μ g x 3x14	4.253,89 €	45.625 μ g	101,28 €	182,5 (45.625 μ g/ 250 μ g)	18.483,60 €
^a Da für IFN β -1b eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); IFN: Interferon; inkl.: inklusive; μ g: Mikrogramm.					

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für IFN β -1b (Extavia[®])

Wirkstoff- stärke/ Packungs-größe	Preis der zu berücksichtigende n Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
250 μ g x 42	3.864,34 €	45.625 μ g	92,01 €	182,5 (45.625 μ g/ 250 μ g)	16.791,83 €
^a Da für IFN β -1b eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); IFN: Interferon; inkl.: inklusive; μ g: Mikrogramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in einer Spanne von 16.791,83 €- 18.483,60 €

Glatirameracetat 20 mg (Copaxone[®], Clift[®])Tabelle 3-24: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Copaxone[®], 20 mg)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
20 mg x 90	3.937,49 €	7.300 mg	43,75 €	365 (7.300 mg/ 20 mg)	15.968,75 €
^a Da für Glatirameracetat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Tabelle 3-25: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Clift[®], 20 mg)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Injektions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
20 mg x 90	3.235,32 €	7.300 mg	35,95 €	365 (7.300 mg/ 20 mg)	13.121,75 €
^a Da für Glatirameracetat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in einer Spanne von 13.121,75 €- 15.968,75 €

Glatirameracetat 40 mg (Copaxone[®], Glatirameracetat AbZ[®], Clift[®])Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Copaxone[®], 40 mg)

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf ^a	Preis pro Injektionslösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 36	3.160,95 €	7.300 mg	87,80 €	182,5 (7.300 mg / 40 mg)	16.023,50 €

^a Da für Glatirameracetat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Tabelle 3-27: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Glatirameracetat AbZ[®], 40 mg)

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf ^a	Preis pro Injektionslösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 36	3.505,99 €	7.300 mg	97,39 €	182,5 (7.300 mg / 40 mg)	17.773,68 €

^a Da für Glatirameracetat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Tabelle 3-28: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Glatirameracetat (Clift[®], 40 mg)

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf ^a	Preis pro Injektionslösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Injektionen/ Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
40 mg x 36	2.599,34 €	7.300 mg	72,20 €	182,5 (7.300 mg / 40 mg)	13.176,50 €

^a Da für Glatirameracetat eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet.
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in einer Spanne von 13.176,50 €- 17.773,68 €

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Tabelle 3-29: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Ocrelizumab (Ocrevus®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf^a	Preis pro Infusions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösungen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
300 mg x 2	12.619,04 €	1.200,9 mg	6.309,52 €	4 (1.200,9 mg/ 300 mg)	25.238,08 €
^a Da für Ocrelizumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie 142,00 €im Jahr (365 Tage) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 25.380,08 €

Teriflunomid (Aubagio®)

Tabelle 3-30: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Teriflunomid (Aubagio®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Tablette in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Tabletten/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
14 mg x 84	3.018,75 €	5.110 mg	35,94 €	365 (5.110 mg/ 14 mg)	13.118,10 €
^a Da für Teriflunomid eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 13.118,10 €

Patientenpopulation RMS2**Alemtuzumab (Lemtrada®)**

Tabelle 3-31: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Alemtuzumab (Lemtrada®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Infusions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösungen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
12 mg x 1	10.535,84 €	47,5 mg	10.535,84 €	4 (47,5 mg/ 12 mg)	42.143,36 €
^a Da für Alemtuzumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Da Alemtuzumab die einzige Therapieoption mit zyklischem Behandlungsmodus ist, wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) für Jahr eins (355,00 €) und Jahr zwei (213,00 €) analog zu der amtlichen DDD gemittelt. Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen demzufolge 284,00 € an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 42.427,36 €

Fingolimod (Gilenya®)

Tabelle 3-32: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Fingolimod (Gilenya®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Hartkapsel in €(inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Kapseln/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
0,5 mg x 98	5.934,46 €	182,5 mg	60,56 €	365 (182,5 mg/ 0,5 mg)	22.104,40 €
^a Da für Fingolimod eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 22.104,40 €

Natalizumab (Tysabri®)

Tabelle 3-33: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Natalizumab (Tysabri®)

Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf ^a	Preis pro Infusions- lösung in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Benötigte Anzahl Infusions- lösungen/ Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
300 mg x 1	2.290,96 €	3.650 mg	2.290,96 €	12,2 (3.650 mg/ 300 mg)	27.949,71 €
^a Da für Natalizumab eine amtliche DDD vorliegt, wird auch mit dieser gerechnet. Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis); inkl.: inklusive; mg: Milligramm.					

Zusatzkosten

Als Zusatzkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im Rahmen der Erhaltungstherapie 923,00 € im Jahr (365 Tage) an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten in Höhe von 28.872,71 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.1 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.

Die Zielpopulation von Ponesimod sind erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Ponesimod wurde für die beiden Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 im Abschnitt 3.2.4 wie folgt geschätzt:

- RMS1: 186.004 - 200.158
- RMS2: 21.289 - 22.909

Es ist davon auszugehen, dass Ponesimod nicht bei der gesamten Anzahl an Patienten in den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 zur Anwendung kommt, woraus in der Realität ein geringerer Versorgungsanteil als die zuvor angegebene Zielpopulationsgröße resultiert. Dies ist nicht zuletzt durch die zur Verfügung stehende Anzahl zugelassener Behandlungsoptionen in der Indikation der RMS zu begründen. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 ausführlich beschrieben, hat die Auswahl an DMTs seit Zulassung der ersten DMTs (beta-Interferon [β -IFN]) in den 90er Jahren stetig zugenommen. Insbesondere in den letzten Jahren wurden die Behandlungsoptionen durch eine Vielzahl neuer DMTs wie bspw. Fingolimod, Teriflunomid, Dimethylfumarat, Ocrelizumab, und Ozanimod ergänzt. Auch in den nächsten Jahren kann unter Berücksichtigung der laufenden klinischen Studienprogramme mit Zulassungen weiterer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet der RMS gerechnet werden. Somit ergibt sich für Patienten und Ärzte gleichermaßen ein differenziertes Portfolio an Therapieoptionen, aus dem patientenindividuell die bestmögliche Behandlung auszuwählen ist (23, 24). Wie gemäß Abschnitt 3.2.2 erläutert, spielen bei der Therapieauswahl neben der Heterogenität des klinischen Krankheitsbildes, der Unberechenbarkeit des Krankheitsverlaufs, der Verträglichkeit sowie Komorbiditäten und bestimmten Risikofaktoren auch die Präferenzen des Patienten eine zentrale Rolle, weshalb eine Bandbreite verschiedener Behandlungsoptionen für

die Therapie der RMS unerlässlich ist. Aus diesem Grund lassen sich keine pauschalen Aussagen im Hinblick auf mögliche Versorgungsanteile treffen.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Ponesimod ist gemäß Fachinformation (3) in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunsupprimierter Zustand.
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben.
- Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher.
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit diesen Kontraindikationen konnten nicht identifiziert werden.

Rate an Therapieabbrüchen gemäß Fachinformation

Eine Übertragung der Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

Patientenpräferenz

Bei der Wahl der Behandlung sollte die individuelle Patientenpräferenz stets Berücksichtigung finden. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, sind wesentliche Behandlungsziele in der MS-Therapie die Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Schüben sowie das Verhindern bzw. Verlangsamen der Behinderungsprogression (25). Aber auch mögliche Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens spielen für den Patienten bei der Therapieauswahl eine wesentliche Rolle. Regelmäßig erforderliche Monitoring-Termine, z. B. Blutuntersuchungen, oder auch Nebenwirkungen, wie das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle, können für den Patienten sehr belastend sein und zu schlechterer Adhärenz führen (26, 27). Es ist davon auszugehen, dass Ponesimod neben seiner Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von Schüben, mit seinem einfachen Dosierungsschema, der oralen Darreichungsform und dem nicht regelhaft notwendigen Monitoring-Bedarf, der Präferenz von MS-Patienten entspricht und demzufolge eine wichtige Ergänzung in der Therapielandschaft darstellt.

Ambulante und stationäre Versorgung

Da es sich bei der RMS um eine chronische Erkrankung handelt, wird davon ausgegangen, dass die kontinuierliche Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Therapien vorwiegend im Bereich der ambulanten Versorgung erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt 3.3 werden die Therapiekosten je Arzneimittel in den Patientenpopulationen RMS1 und RMS2 für alle Patienten mit einer schubförmigen Multiplen Sklerose kalkuliert, die für eine Therapie mit Ponesimod generell geeignet sind.

Aufgrund der zuvor genannten Gründe, könnte nur unter sehr großen Unsicherheiten ermittelt werden, wie viele Patienten in der Versorgungsrealität tatsächlich mit Ponesimod behandelt werden. Demzufolge sind die zu erwartenden Versorgungsanteile sowie die daraus abgeleiteten jährlichen Kosten nicht zu beziffern.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 0 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 Apothekenabgabepreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe zum Stichtag 01.06.2021 entnommen (21).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland für das Jahr 2021 entnommen (19).

Zur Abrechnung der Herstellung von parenteraler Lösung wurde der Vertrag über die „Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Ziffer 8“ herangezogen (22).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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. 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 – Ocrelizumab. Vom 2. August 2018.* 2018 [28.10.2020]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Vom 7. Januar 2021.* 2021 [08.01.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory. Stand: Mai 2021.* 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
4. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung; Stand September 2019.* 2019 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
5. Merck Europe B.V. *Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone. Stand: Dezember 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
6. Biogen Netherlands B. V. *Fachinformation Plegridy® 63/94/125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze/Injektionslösung in einem Fertigen. Stand: Dezember 2020.* 2020. www.fachinfo.de.
7. Bayer AG. *Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml®. Stand: Oktober 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
8. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Extavia®. Stand: Oktober 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
9. TEVA GmbH. *Fachinformation Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2020.* 2020 [27.10.2020]. www.fachinfo.de.
10. Mylan Germany GmbH. *Fachinformation CLIFT® 20 mg/ml. Stand: Februar 2020.* 2020 [09.04.2021]. www.fachinfo.de.
11. TEVA GmbH. *Fachinformation COPAXONE PEN 40 mg Injektionslösung im Fertigen. Stand: November 2019.* 2019 [09.04.2021]. www.fachinfo.de.
12. Mylan Germany GmbH. *Fachinformation CLIFT 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Februar 2020.* 2020 [23.04.2021]. www.fachinfo.de.
13. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Oktober 2018.* 2018 [23.04.2021]. www.fachinfo.de.
14. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Ocrevus®. Stand: April 2021.* 2021 [01.06.2021]. www.fachinfo.de.

15. sanofi-aventis groupe. *Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten*. Stand: Januar 2021. 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
16. Sanofi Belgium. *Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: September 2020. 2020 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
17. Novartis Europharm Limited. *Fachinformation Gilenya® 0,25 mg/- 0,5 mg Hartkapseln*. Stand: Dezember 2020. 2020 [09.04.2021]. www.fachinfo.de.
18. Biogen Netherlands B.V. *Fachinformation TYSABRI® 300 mg*. Stand: März 2021. 2021 [06.04.2021]. www.fachinfo.de.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021*. 2020 [04.03.2021]. <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>.
20. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen*. 27. November 2020. 2020 [21.05.2021]. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2021/wido_arz_beschlussfassung_ag_atc_ddd_des_kkg_amtl_atc_index_2021.pdf.
21. LAUER-FISCHER GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0*. Stand: 01.06.2021. 2021 [01.06.2021]. https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-tax.html.
22. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2020. Anlage 3 Teil 1: Allgemeine Bestimmungen für die Preisbildung 2021* [05.05.2021]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.
23. Hemmer B. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. AWMF-Registernummer: 030/050 2021 [18.05.2021]. www.dgn.org/leitlinien.
24. Wiendl H, Gold R, Zipp F. *MULTIPLE SKLEROSE THERAPIE KONSENSUS GRUPPE {MSTKG}: POSITIONSPAPIER ZUR VERLAUFSMODIFIZIERENDEN THERAPIE DER MULTIPLLEN SKLEROSE 2021 (WHITE PAPER)*. 2021.
25. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*. 26 March 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. 2015 [22.04.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.

26. Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, et al. *Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview*. *Clinical and experimental immunology*. 2014;175(3):397-407.
27. Higuera L, Carlin CS, Anderson S. *Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis*. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2016;22(12):1394-1401.

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 zur qualitätsgesicherten Anwendung von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung sowie die Behandlungsdauer:

Dosierung

Beginn der Behandlung

Die Behandlung muss mit der 14-Tage-Packung zur Einleitung der Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 6.5). Die Behandlung beginnt mit Einnahme einer 2 mg Tablette einmal täglich an Tag 1; die Dosissteigerung erfolgt nach dem in Tabelle 3-34 dargestellten Titrationsschema.

Tabelle 3-34: Dosistitrationsschema

Behandlungstag	Tagesdosis
Tage 1 und 2	2 mg
Tage 3 und 4	3 mg
Tage 5 und 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg
Tage 12, 13 und 14	10 mg

Wenn die Dosistitration unterbrochen wird, sind die Anweisungen für eine versäumte Dosis zu befolgen (siehe auch Abschnitt 4.2, „Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase“).

Erhaltungsdosis

Nach Abschluss der Dosistitration (siehe auch Abschnitt 4.2, Beginn der Behandlung) beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, die einmal täglich eingenommen wird.

Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase

- wenn weniger als 4 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit der ersten versäumten Dosis wieder aufgenommen werden;
- wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit Tag 1 (2 mg) des Titrationsschemas (neue Packung zur Einleitung der Behandlung) erneut begonnen werden.

Es wird die gleiche Überwachung der Erstdosis wie zu Behandlungsbeginn empfohlen, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen von Ponesimod während der Titrations- oder Erhaltungsphase versäumt wurden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit Ponesimod wurden keine Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen. Ponesimod sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht verordnet werden.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ponvory ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ponvory bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ponesimod sollte einmal täglich eingenommen werden. Ponesimod kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunsupprimierter Zustand (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben.
- Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Bradyarrhythmie

Beginn der Therapie mit Ponesimod

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um festzustellen, ob Erregungsleitungsstörungen bestehen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe unten).

Zu Behandlungsbeginn mit Ponesimod kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und zu einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung kommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher muss ein Titrationsschema angewendet werden, um die Erhaltungsdosis von Ponesimod (20 mg) zu erreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Einnahme der Erstdosis von Ponesimod tritt die Abnahme der Herzfrequenz typischerweise innerhalb einer Stunde ein und erreicht ihren niedrigsten Wert innerhalb von 2-4 Stunden. Die Herzfrequenz kehrt in der Regel 4-5 Stunden nach der Einnahme auf den Ausgangswert zurück. Die mittlere Abnahme der Herzfrequenz an Tag 1 der Einnahme (2 mg) betrug 6 Schläge pro Minute. Bei der Auftitrierung nach Tag 1 ist die Abnahme der Herzfrequenz weniger deutlich ausgeprägt, wobei nach Tag 3 keine weitere Abnahme der Herzfrequenz nach der Einnahme beobachtet wurde.

Bei Patienten, die gleichzeitig Betablocker erhalten, ist bei Therapiebeginn mit Ponesimod aufgrund der additiven Wirkung auf die Abnahme der Herzfrequenz Vorsicht geboten; vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist möglicherweise eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem Betablocker erforderlich (siehe folgenden Abschnitt und Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die einen Betablocker in gleichbleibender Dosis erhalten, sollte die Herzfrequenz in Ruhe vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod untersucht werden. Wenn die Herzfrequenz in Ruhe unter Dauerbehandlung mit einem Betablocker > 55 Schläge pro Minute ist, kann mit Ponesimod begonnen werden. Liegt die Herzfrequenz in der Ruhephase ≤ 55 Schlägen pro Minute, sollte die Betablocker-Behandlung unterbrochen werden, bis die Ruhedfrequenz > 55 Schläge pro Minute beträgt. Dann kann die Behandlung mit Ponesimod initiiert werden. Die Behandlung mit einem Betablocker kann wieder aufgenommen werden, nachdem Ponesimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit einem Betablocker kann bei Patienten begonnen werden, die Ponesimod in stabiler Dosis erhalten.

Überwachung der Erstdosis bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen

Da der Behandlungsbeginn mit Ponesimod zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen kann, wird bei Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz ≤ 55 Schläge pro Minute], AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, eine 4-stündige Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist. Die Patienten sind für 4 Stunden nach der Erstdosis auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen. Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.

Eine zusätzliche Überwachung über 4 Stunden hinaus wird empfohlen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutrifft (auch wenn keine Symptome vorhanden sind). Die Überwachung soll fortgesetzt werden, bis die Befunde abgeklungen sind:

- Die Herzfrequenz beträgt 4 Stunden nach Gabe der Dosis < 45 Schläge pro Minute.
- Die Herzfrequenz befindet sich 4 Stunden nach Gabe der Dosis auf dem niedrigsten Wert, was darauf hindeutet, dass die maximale pharmakodynamische Wirkung auf das Herz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- Das EKG zeigt 4 Stunden nach Gabe der Dosis einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher.

Wenn nach Gabe der Dosis eine symptomatische Bradykardie, Bradyarrhythmie oder überleitungsbedingte Symptome auftreten oder wenn das EKG nach 4 Stunden einen neu auftretenden AV-Block 2. oder höheren Grades oder einen QTc-Wert von ≥ 500 ms zeigt, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten, eine kontinuierliche EKG-Überwachung zu beginnen und die Überwachung fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind, sofern keine pharmakologische Behandlung erforderlich ist. Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-stündige Überwachung nach der 2. Gabe zu wiederholen.

Bei den folgenden Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten und die am besten geeignete Überwachungsstrategie festzulegen

- Bei Patienten mit deutlicher QT-Verlängerung ($QTc > 500$ ms) oder solchen, die bereits mit QT-verlängernden Arzneimitteln mit bekannten arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden (Risiko von Torsades de pointes).
- Bei Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern oder Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, dekompensierter Herzinsuffizienz, welche mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn auftrat, Herzstillstand, zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Apoplex, welche vor mehr als 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auftraten) in der Anamnese und nicht eingestellter Hypertonie wird die Behandlung nicht empfohlen, da diese Patienten eine Bradykardie schlecht tolerieren können.
- Bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sino-atrialem Herzblock in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten mit wiederholt auftretenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese.
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker, Non-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker – Diltiazem und Verapamil und andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können, wie z. B. Digoxin) (siehe oben und Abschnitt 4.5), ist die mögliche Notwendigkeit einer Umstellung auf Arzneimittel, die die Herzfrequenz nicht senken, zu prüfen. Die gleichzeitige

Anwendung dieser Arzneimittel während des Behandlungsbeginns mit Ponesimod kann mit schwerer Bradykardie und Herzblock einhergehen.

Infektionen

Infektionsrisiko

Ponesimod bewirkt aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe eine dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 30-40 % der Ausgangswerte. Daher kann Ponesimod das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Im Zusammenhang mit Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren wurden lebensbedrohliche und seltene tödliche Infektionen berichtet.

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollten die Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach Beendigung einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl) geprüft werden. Auch während der Behandlung werden Bewertungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen. Nachgewiesene absolute Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/L$ sollten zu einer Unterbrechung der Ponesimod-Therapie führen, bis der Spiegel $> 0,8 \times 10^9/L$ erreicht und eine erneute Einleitung der Ponesimod-Therapie in Betracht gezogen werden kann.

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

Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind wirksame diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Ponesimod sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt.

Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod wieder im Normbereich. In der OPTIMUM-Studie kehrten die peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück, wobei dies der erste untersuchte Zeitpunkt war. Die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte nach Absetzen von Ponesimod für 1 bis 2 Wochen fortgesetzt werden (siehe unten und Abschnitt 4.8).

Herpes-Virusinfektionen

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Ponesimod wurden Fälle von Herpes-Virusinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten ohne ärztlich bestätigte Anamnese für Varizellen (Windpocken) oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella Zoster Virus (VZV) sollten vor Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen VZV untersucht werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ponesimod eine vollständige Immunisierung mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn mit

Ponesimod sollte um 4 Wochen aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Siehe untenstehenden Abschnitt „Impfungen“.

Kryptokokken-Infektionen

Es wurden Fälle tödlicher Kryptokokken-Meningitis (KM) und disseminierter Kryptokokken-Infektionen bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren berichtet. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von Kryptokokken-Meningitis bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet. Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken-Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken-Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen. Die Behandlung mit Ponesimod soll ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken-Infektion ausgeschlossen wurde. Bei Diagnose einer Kryptokokken-Meningitis muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird, die typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und in der Regel zum Tod oder zu schwerer Behinderung führt. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen fort und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen können.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von PML bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet; es wurde jedoch über eine PML bei Patienten berichtet, die mit einem S1P-Rezeptor-Modulator und anderen Therapien der Multiplen Sklerose (MS) behandelt wurden. PML wurde mit einigen Risikofaktoren in Verbindung gebracht (z. B. immunsupprimierte Patienten, Polytherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine PML hinweisen können. MRT-Befunde können vor klinischen Anzeichen oder Symptomen sichtbar sein. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponesimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Ponesimod abubrechen.

Vorherige und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien

Bei Patienten mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren.

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei mehr als 90 % der gesunden Probanden innerhalb einer Woche nach Absetzen der Ponesimod-Therapie in den Normbereich zurückkehrten (siehe Abschnitt 5.1). Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis wieder im Normbereich.

Die Anwendung von Immunsuppressiva kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen, daher ist bis zu einer Woche nach der letzten Dosis Ponesimod Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Impfungen

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ponesimod einnehmen, vor. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Ponesimod-Behandlung angewendet werden.

Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden während Patienten Ponesimod einnehmen. Wenn die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponesimod 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Makulaödem

Ponesimod erhöht das Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und jederzeit erneut dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod von einer Veränderung des Sehvermögens berichtet.

In der klinischen Studie, in der Patienten mit allen Dosierungen von Ponesimod behandelt wurden, lag die Rate für ein Makulaödem bei 0,7 %; die Mehrheit der Patienten wies vorbestehende Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auf. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Therapiemonate auf.

Eine Therapie mit Ponesimod darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden.

Die Weiterführung der Ponesimod-Therapie bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Patienten, die sich mit Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen ophthalmologisch untersucht werden und bei Bestätigung muss die Behandlung mit Ponesimod abgesetzt werden. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit

Ponesimod nach der Abheilung muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Makulaödem bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme während der Therapie mit S1P-Rezeptor-Modulatoren. Daher muss bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod eine Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, durchgeführt werden und während der Therapie regelmäßige Nachuntersuchungen erfolgen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV1) und Verminderungen der Diffusions-Lungenkapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) beobachtet, die meist im ersten Monat nach Behandlungsbeginn auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mit der Ponesimod-Behandlung verbundenen Atemwegssymptome können durch die Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten behoben werden.

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung muss Ponesimod mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinisch angezeigt, soll während der Therapie mit Ponesimod eine Spirometrie zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden.

Leberschädigung

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten können Erhöhungen der Transaminasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod müssen die aktuellen (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte geprüft werden.

Patienten, die während der Behandlung mit Ponesimod Symptome entwickeln, welche auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fatigue, Anorexie, Hautausschlag mit Eosinophilie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Ponesimod ist abzusetzen, wenn eine wesentliche Leberschädigung nachgewiesen wird (z. B. übersteigt der Wert der ALT (Alanin-Aminotransferase) das 3-fache der oberen Normgrenze und das Gesamtbilirubin das 2-fache der oberen Normgrenze).

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Ponesimod unterliegen, ist bei der Anwendung von Ponesimod bei Patienten mit einer klinisch relevanten Lebererkrankung in der Anamnese Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhter Blutdruck

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurde ein leichter, reversibler Anstieg des Blutdrucks (mittlere Änderung weniger als 3 mmHg) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der

Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponesimod regelmäßig überwacht und entsprechend eingestellt werden.

Kutane Neoplasien

Da ein potenzielles Risiko für Hautmalignome besteht (siehe Abschnitt 4.8), sollen mit Ponesimod behandelte Patienten vor einer ungeschützten Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Bei diesen Patienten darf keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder eine PUVA (Psoralen Plus UV-A)-Photochemotherapie durchgeführt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Ausgehend von tierexperimentellen Studien kann Ponesimod fetale Schäden verursachen. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponesimod wegen des Risikos für den Fötus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Vor Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen (siehe Abschnitt 4.6). Da es etwa eine Woche dauert, bis Ponesimod aus dem Körper ausgeschieden ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode während und für eine Woche nach der Beendigung der Behandlung mit Ponesimod anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Bei Patienten, die einen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, wurden seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms berichtet. Derartige Ereignisse wurden bei mit Ponesimod behandelten Patienten im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms nicht berichtet. Sollte allerdings ein mit Ponesimod behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Ausfälle, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine zunehmende neurologische Verschlechterung entwickeln, soll der Arzt umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung veranlassen und ein MRT in Betracht ziehen. Die Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung weiterentwickeln. Eine Verzögerung der Diagnose und Behandlung kann zu dauerhaften neurologischen Folgeschäden führen. Bei Verdacht auf PRES ist Ponesimod abzusetzen.

Wiederauftreten der Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod

Eine schwere Exazerbation der Erkrankung, einschließlich eines Krankheitsrückfalls, wurde nach Absetzen eines S1P-Rezeptor-Modulators in seltenen Fällen berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Exazerbation der Erkrankung sollte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf eine schwere Exazerbation oder das Wiederauftreten einer hohen Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod hin überwacht werden, und es soll eine entsprechende Behandlung, wie erforderlich, begonnen werden (siehe oben).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ponvory hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien

Ponesimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung ist wegen des Risikos additiver Immuneffekte während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmische Arzneimittel, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können

Ponesimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Der negativ chronotrope Effekt einer gleichzeitigen Anwendung von Ponesimod und Propranolol wurde in einer eigenen pharmakodynamischen Sicherheitsstudie untersucht. Die Zugabe von Ponesimod zu Propranolol im Steady-State hat eine additive Wirkung auf die Herzfrequenz.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde das Auftitrierungsschema von Ponesimod (siehe Abschnitt 4.2) bei Studienteilnehmern angewendet, die Propranolol (80 mg) einmal täglich im Steady-State erhielten. Im Vergleich zu Ponesimod als Monotherapie führte die Kombination mit Propranolol nach der Erstdosis von Ponesimod (2 mg) zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 12,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -15,6 bis -9,1) und nach der ersten Dosis von Ponesimod (20 mg) nach der Auftitrierung zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 7,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -10,9 bis -3,9). Es wurden keine signifikanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ponesimod oder Propranolol beobachtet.

Impfstoffe

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu 1 Woche nach Absetzen von Ponesimod verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Infektionsrisiko darstellen und sollte daher während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu einer Woche nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Ponesimod

Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren der wichtigsten CYP- oder UGT-Enzyme sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit starken Induktoren mehrerer Stoffwechselwege von Ponesimod (siehe Abschnitt 5.2) kann die systemische Exposition von Ponesimod verringern. Es ist unklar, ob diese Verringerung klinisch relevant ist.

Ponesimod ist kein Substrat von P-glykoprotein (P-gp)-, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)- oder den Organo Anion-Transportern (OATP1B1) und OATP1B3. Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren dieser Transporter sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen.

Wirkung von Ponesimod auf andere Arzneimittel

Es ist unwahrscheinlich, dass Ponesimod und seine Metaboliten ein klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP- oder UGT-Enzymen oder Transportern aufweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit einem oralen hormonellen Kontrazeptivum (mit 1 mg Norethisteron und 35 µg Ethinylestradiol) zeigte keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung mit Ponesimod. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Ponesimod auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Ponvory ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor dem Behandlungsbeginn mit Ponvory muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen müssen über das mögliche schwerwiegende Risiko für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Ponesimod aufgeklärt werden. Da Ponesimod nach Beendigung der Behandlung erst nach etwa einer Woche aus dem Körper ausgeschieden ist, besteht das potenzielle Risiko für den Fötus möglicherweise fort und Frauen müssen während dieses Zeitraums eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Ponesimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Beim Beenden der Ponesimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Ponvory ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl keine Daten zur Anwendung von Ponesimod bei Schwangeren vorliegen, haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Ponesimod sofort abgesetzt werden. Es muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen (siehe Abschnitt 5.3) und es müssen Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.

Auf der Grundlage klinischer Erfahrungen bei Patienten, die einen anderen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, ist die Anwendung mit einem erhöhten Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen verbunden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ponesimod oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Eine Studie an laktierenden Ratten deutet auf eine Ausscheidung von Ponesimod in die Milch hin (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ponvory soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Ponesimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Ponesimod mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Nasopharyngitis (19,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (17,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit Ponesimod in kontrollierten klinischen Studien und nicht kontrollierten Verlängerungsstudien berichtet wurden, sind nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-35: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege	Harnwegsinfektion, Bronchitis, Grippe, Rhinitis, Atemwegsinfektion, Virusinfektion der Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, Virusinfektion, Herpes zoster, Laryngitis, Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Hypästhesie, Somnolenz, Migräne	
Augenerkrankungen		Makulaödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzkrankungen			Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe, Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie	Mund-trockenheit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Bänderzerrung	Gelenk-schwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, Fieber, periphere Ödeme, Brustkorbbeschwerden	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Aspartataminotransferase erhöht, Hypercholesterinämie, Leberenzym erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Transaminasen erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	Hyper-kaliämie

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bradyarrhythmie

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) trat eine Bradykardie zu Behandlungsbeginn (Sinusbradykardie/Herzfrequenz < 50 Schläge/min im EKG an Tag 1) bei 5,8 % der mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 1,6 % der Patienten, die

Teriflunomid 14 mg erhielten. Patienten, bei denen eine Bradykardie auftrat, waren im Allgemeinen asymptomatisch. Die Bradykardie klang bei allen Patienten ohne Intervention ab und erforderte kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung. An Tag 1 hatten 3 mit Ponesimod behandelte Patienten eine asymptomatische Herzfrequenz von ≤ 40 Schläge/min nach der Einnahme von Ponesimod; alle 3 Patienten hatten Ausgangswerte für die Herzfrequenz von < 55 Schlägen/min.

Der Beginn der Behandlung mit Ponesimod wurde mit vorübergehenden AV-Überleitungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht, die einem ähnlichen zeitlichen Muster folgen wie die beobachtete Abnahme der Herzfrequenz während der Dosis titration. Die AV-Überleitungsverzögerungen manifestierten sich als AV-Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG), welcher bei 3,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, in der Studie OPTIMUM auftrat. In der Studie OPTIMUM wurden keine AV-Blöcke 2. Grades, Mobitz Typ I (Wenckebach), festgestellt. Die Überleitungsstörungen waren in der Regel vorübergehend, asymptomatisch, klangen innerhalb von 24 Stunden und ohne Intervention ab und erforderten kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung.

Infektionen

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) war die Gesamtrate der Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten, vergleichbar (54,2 % bzw. 52,1 %). Nasopharyngitis und Virusinfektionen traten bei den mit Ponesimod behandelten Patienten häufiger auf. Schwerwiegende oder schwere Infektionen traten mit einer Rate von 1,6 % bei den mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 0,9 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten.

In der Studie OPTIMUM unterschied sich die Rate der Herpes-Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten (4,8 %), nicht.

Verringerung der Lymphozytenzahl im Blut

In der Studie OPTIMUM kamen bei 3,2 % der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, Lymphozytenzahlen von weniger als $0,2 \times 10^9/l$ vor, wobei sich die Werte in der Regel unter der weiteren Behandlung mit Ponesimod auf mehr als $0,2 \times 10^9/l$ normalisierten.

Makulaödem

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,1 % der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, Makulaödeme berichtet.

Erhöhung der Leberenzyme

In der Studie OPTIMUM stieg der ALT-Wert bei 17,3 % bzw. 4,6 % der mit Ponesimod behandelten Patienten auf das 3- bzw. 5-fache der oberen Normgrenze an, im Vergleich zu 8,3 % bzw. 2,5 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Der ALT-Wert stieg bei 0,7 % der mit Ponesimod behandelten Patienten um das 8-fache der oberen Normgrenze an,

verglichen mit 2,1 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Mehrzahl der Erhöhungen trat innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die ALT-Spiegel kehrten nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück. Die meisten Fälle mit ALT-Erhöhungen $\geq 3 \times$ der oberen Normgrenze klangen unter fortgesetzter Ponesimod-Behandlung ab, und die übrigen Fälle klangen nach Absetzen der Behandlung ab. In klinischen Studien wurde Ponesimod abgesetzt, wenn die Erhöhung einen Anstieg um das 3-fache überstieg und der Patient Symptome im Zusammenhang mit einer Leberfunktionsstörung zeigte.

Krampfanfälle

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten Krampfanfälle berichtet, verglichen mit 0,2 % bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse mit den Auswirkungen der MS, mit Ponesimod oder mit einer Kombination aus beidem in Zusammenhang standen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV₁) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In der Studie OPTIMUM wies ein höherer Anteil der mit Ponesimod behandelten Patienten (19,4 %) eine Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ von mehr als 20 % gegenüber des Ausgangswertes auf, verglichen mit 10,6 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ nach 2 Jahren gegenüber des Ausgangswertes betrug 8,3 % bei den mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu 4,4 % bei den Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Veränderungen bezüglich FEV₁ und DLCO scheinen nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel zu sein. In der Studie OPTIMUM brachen 7 Patienten die Behandlung mit Ponesimod aufgrund von pulmonalen unerwünschten Ereignissen (Dyspnoe) ab. Ponesimod wurde bei MS-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung untersucht. Die Veränderungen des FEV₁-Werts waren in dieser Untergruppe ähnlich wie in der Untergruppe der Patienten ohne Lungenerkrankungen zu Studienbeginn.

Erhöhter Blutdruck

In der Studie OPTIMUM wiesen mit Ponesimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2,9 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 2,8 mmHg auf, verglichen mit 2,8 mmHg bzw. 3,1 mmHg bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Ein Blutdruckanstieg unter Ponesimod wurde erstmals etwa einen Monat nach Behandlungsbeginn festgestellt und hielt bei fortgesetzter Behandlung an. Die Blutdruckwerte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod deuten auf eine Reversibilität hin. Hypertonie wurde bei 10,1 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 9,0 % der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten als Nebenwirkung berichtet.

Kutane Neoplasien

In der Studie OPTIMUM wurden ein Fall von malignem Melanom und zwei Fälle von Basalzellkarzinom (0,4 %) bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet, verglichen mit einem Fall von Basalzellkarzinom (0,2 %) unter Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Im Zusammenhang mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator wurde über ein erhöhtes Risiko für kutane Malignome berichtet.

Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Patienten mit einer Überdosis Ponesimod, insbesondere zu Beginn/bei Wiederaufnahme der Behandlung, ist es wichtig, auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie sowie AV-Überleitungsblöcke zu achten, wozu gegebenenfalls eine Fortsetzung der Überwachung über Nacht gehört. Es sollten regelmäßige Messungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks sowie EKGs vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ponesimod. Weder Dialyse noch Plasmaaustausch würden zu einer bedeutenden Entfernung von Ponesimod aus dem Körper führen. Die durch Ponesimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz kann durch Atropin umgekehrt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll Ponesimod abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität vermindert oder aufgehoben ist. Es ist ratsam, sich an eine Giftnotrufzentrale zu wenden, um die neuesten Empfehlungen für das Management einer Überdosierung zu erhalten.

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 Angaben wurden aus Anhang II B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Ponvory® entnommen (2).

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Ponvory® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Ponvory® 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 (3).

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).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) vor der Markteinführung von Ponvory den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Distributionsmodalitäten sowie anderer Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Gesundheitsbehörde abstimmen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ponvory in den Verkehr gebracht wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Ponvory zu verschreiben, ein aktuelles Informationspaket für Angehörige der Heilberufe ausgehändigt wird, das Folgendes enthält:

- Angaben dazu, wo die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ponvory zu finden ist;
- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe;
- Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten;
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung.

Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Die Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dosistitration zu Beginn der Behandlung:
 - Die Behandlung wird an Tag 1 mit einer 2 mg Tablette, einmal täglich eingenommen, begonnen und mit dem 14-tägigen Titrationsschema, wie in der folgenden Tabelle dargestellt, fortgesetzt:

Titrationstag	Tagesdosis
Tage 1 und 2	2 mg
Tage 3 und 4	3 mg
Tage 5 und 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg
Tage 12, 13 und 14	10 mg

Nach Abschluss der Dosistitration beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, einmal täglich eingenommen.

- Erneuter Beginn der Therapie mit Ponvory nach einer Behandlungsunterbrechung während der Dosistitration oder der Erhaltungsphase:
 - Wenn weniger als 4 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, wird die Behandlung mit der ersten versäumten Dosis wieder aufgenommen.
 - Wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, wird die Behandlung mit Tag 1 (2 mg) des Titrationsschemas (neue Packung zur Einleitung der Behandlung) erneut eingeleitet.

Es wird die gleiche Überwachung der Erstdosis wie zu Behandlungsbeginn empfohlen, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen Ponvory während der Titrations- oder Erhaltungsphase ausgelassen wurden.
- Zwingende Voraussetzungen vor Beginn der Behandlung

Vor der Erstdosis von Ponvory:

- Durchführen eines Elektrokardiogramms (EKG), um festzustellen, ob eine Überwachung der Erstdosis erforderlich ist. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Erstdosisüberwachung empfohlen (siehe unten).

- Prüfen der Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl).
- Durchführen eines Leberfunktionstests (Transaminasen, Bilirubin) innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn.
- Durchführen einer Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula. Eine Therapie mit Ponvory darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Behandlungsbeginn ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen.
- Durchführung eines Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Antikörpertests bei Patienten ohne ärztlich bestätigte Varizelleninfektion in der Anamnese und ohne Dokumentation einer vollständigen Immunisierung gegen VZV. Wenn der Test negativ ist, wird eine VZV-Impfung mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ponvory empfohlen, damit die volle Wirkung der Impfung eintreten kann.
- Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Ponvory verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.
- Überprüfen der aktuellen und bisherigen Medikation. Wenden Patienten antineoplastische, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien an oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese, sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Behandlungsbeginn berücksichtigt werden.
- Überprüfen, ob Patienten Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz (HR) oder die atrioventrikuläre (AV) Überleitung verlangsamen könnten.

Überwachung der Erstdosis:

- Empfohlen bei Patienten mit Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 55 Schläge pro Minute), AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind.
- Die Patienten sind über einen Zeitraum von 4 Stunden nach der Erstdosis hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen.
- Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.
- Die Überwachung sollte bis zum Abklingen der Befunde verlängert werden,
 - wenn die Herzfrequenz 4 Stunden nach der Einnahme weniger als 45 Schläge pro Minute beträgt,
 - wenn die Herzfrequenz sich 4 Stunden nach der Einnahme auf dem niedrigsten Wert nach der Einnahme befindet, oder
 - wenn das EKG 4 Stunden nach der Einnahme einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher zeigt.
- Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-Stunden-Überwachung nach der 2. Einnahme zu wiederholen.

- Bei den folgenden Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Ponvory der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten und die am besten geeignete Überwachungsstrategie festzulegen:
 - Patienten mit deutlicher QT-Verlängerung ($QT_c > 500$ ms) oder solchen, die bereits mit QT-verlängernden Arzneimitteln mit bekannten arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden (Risiko für Torsades de pointes);
 - Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern oder Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) behandelt werden;
 - Bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, dekompensierter Herzinsuffizienz, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn auftrat, Herzstillstand in der Anamnese, zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Apoplex, welche vor mehr als 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auftraten) in der Anamnese, oder nicht eingestellter Hypertonie wird die Behandlung nicht empfohlen, da diese Patienten eine deutliche Bradykardie schlecht tolerieren können;
 - Patienten mit einem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialem Block in der Anamnese;
 - Patienten mit wiederholt auftretenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese;
 - Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker, Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker [Diltiazem und Verapamil] und andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können, wie z. B. Digoxin), ist die Notwendigkeit einer Umstellung auf Arzneimittel zu prüfen, die die Herzfrequenz nicht senken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während des Behandlungsbeginns mit Ponvory kann mit schwerer Bradykardie und Herzblock einhergehen.
- Ponvory ist bei den folgenden Patienten kontraindiziert:
 - Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
 - Patienten in einem immunsupprimierten Zustand;
 - Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine TIA, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher Hospitalisierung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben;
 - Patienten mit vorliegendem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndroms, wenn sie keinen funktionstüchtigen Herzschrittmacher tragen;
 - Patienten mit schweren aktiven Infektionen und Patienten mit aktiven chronischen Infektionen;
 - Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen;
 - Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C);
 - Schwangeren Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- Ponvory reduziert die Lymphozytenzahl im peripheren Blut. Die Ergebnisse des großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl), die innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie ermittelt wurden, sollten bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Auch während der Behandlung werden Überprüfungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen. Bei absoluten Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte, nach Bestätigung, die Ponvory-Therapie unterbrochen werden. Wenn die Lymphozytenzahl wieder auf $> 0,8 \times 10^9/l$ angestiegen ist, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Ponvory in Betracht gezogen werden.
- Ponvory hat eine immunsuppressive Wirkung, welche die Patienten für Infektionen anfällig macht, einschließlich opportunistischer Infektionen, die tödlich verlaufen können, und erhöht möglicherweise das Risiko für die Entwicklung von Malignomen, insbesondere von solchen der Haut. Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren, wie z. B. einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie. Ein Absetzen der Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen oder Malignome sollte von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden.
 - Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte ein Behandlungsbeginn mit Ponvory verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Auftritt einer schwerwiegenden Infektion während der Behandlung mit Ponvory sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht, auch bei Patienten mit Anwendung oben genannter Arzneimittel in der Anamnese. Aus dem gleichen Grund sollte eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden nach sorgfältiger Abwägung erfolgen und die Halbwertszeit und Wirkweise von Arzneimitteln mit verlängerter Wirkung auf das Immunsystem sollten beim Wechsel von diesen Arzneimitteln berücksichtigt werden.
 - Es wird empfohlen, auf Hautmalignome zu achten. Patienten sollen vor einer ungeschützten Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht gewarnt werden. Patienten dürfen nicht gleichzeitig eine Phototherapie mit ultravioletter B-Strahlung (UVB) oder eine Photochemotherapie mit Psoralen und Ultraviolet A (PUVA) erhalten. Patienten mit vorbestehenden Hauterkrankungen und Patienten mit neuen oder sich verändernden Hautläsionen sollen an einen Dermatologen überwiesen werden, um eine angemessene Überwachung festzulegen.
- Patienten sollen angewiesen werden, Anzeichen und Symptome von Infektionen während der Behandlung und bis zu einer Woche nach der letzten Einnahme von Ponvory sofort ihrem Arzt zu melden. Auch Ärzte sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion achten.
 - Bei Verdacht auf Kryptokokken-Meningitis (KM) soll die Behandlung mit Ponvory ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken-Infektion ausgeschlossen wurde. Bei Diagnose einer Kryptokokken-Infektion muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

- Es wurden Fälle von tödlicher Kryptokokken-Meningitis und disseminierter Kryptokokken-Infektion bei Patienten berichtet, die mit anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden.
- Ärzte sollen auf klinische Anzeichen und Symptome oder Befunde in der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hindeuten, eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Polyomavirus verursacht wird. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponvory ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei Bestätigung einer PML muss die Behandlung mit Ponvory abgesetzt werden.
Es wurden Fälle von PML bei Patienten berichtet, die mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator und anderen Multiple-Sklerose-Therapien (MS) behandelt wurden.
 - Eine Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe stellt ein Infektionsrisiko dar und sollte daher während und bis zu einer Woche nach Beendigung der Behandlung mit Ponvory vermieden werden. Wenn eine Immunisierung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponvory ab 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden.
 - Eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten empfohlen:
 - vor Behandlungsbeginn mit Ponvory;
 - sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponvory über eine Veränderung des Sehvermögens berichtet. Eine Therapie mit Ponesimod darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden. Patienten, die sich mit Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen ophthalmologisch untersucht werden und bei Bestätigung eines Makulaödems muss die Behandlung mit Ponvory abgesetzt werden. Nach Abklingen des Makulaödems sollten die potenziellen Nutzen und Risiken von Ponvory gegeneinander abgewogen werden, bevor die Behandlung erneut begonnen wird.
 - Bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese muss zusätzlich zu der ophthalmologischen Untersuchung vor Behandlungsbeginn mit Ponvory auch während der Behandlung regelmäßig der Augenhintergrund, einschließlich der Makula, untersucht werden.
 - Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponvory kontraindiziert.
 - Vor dem Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen; Schwangerschaftstests müssen während der Behandlung in angemessenen Abständen wiederholt werden.
 - Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Ponvory müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das mögliche Risiko für den Fötus während der Behandlung mit Ponvory aufgeklärt werden. Dies wird durch die Patientenkarte erleichtert.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- Die Behandlung mit Ponvory muss mindestens eine Woche vor einem Empfängnisversuch abgesetzt werden.
 - Die Krankheitsaktivität kehrt unter Umständen zurück, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird.
 - Wird eine Frau während der Behandlung schwanger, muss Ponvory sofort abgesetzt werden. Eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung mit Ponvory verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus sollte erfolgen und Folgeuntersuchungen sollten durchgeführt werden.
 - Ponvory soll nicht während der Stillzeit eingenommen werden.
 - Ärzte werden gebeten, schwangere Patientinnen in das Ponvory Schwangerschaftsverzeichnis, genannt „Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring“ (POEM) einzutragen, oder diese zu informieren, dass sie sich dort selbst eintragen können.
-
- Bei Patienten, die Ponvory einnehmen, kann eine Erhöhung der Lebertransaminasen und des Bilirubins auftreten. Vor Behandlungsbeginn müssen die Ergebnisse eines Leberfunktionstests, der innerhalb der letzten 6 Monate durchgeführt wurde, überprüft werden. Patienten, die während der Behandlung mit Ponvory Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Die Behandlung ist bei Nachweis einer erheblichen Leberschädigung zu beenden (z. B. wenn der Alanin-Aminotransferase [ALT] Spiegel das 3-fache der oberen Normgrenze übersteigt und das Gesamtbilirubin das 2-fache der oberen Normgrenze).
 - Ponvory kann eine Verschlechterung der Lungenfunktion verursachen. Wenn klinisch angezeigt, soll während der Behandlung mit Ponvory eine Spirometrie zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden.
 - Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponvory regelmäßig überwacht werden.
 - Bei mit Ponvory behandelten Patienten wurden Krampfanfälle berichtet. Ärzte sollen auf Krampfanfälle achten, insbesondere bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Anamnese oder mit Epilepsie in der Familienanamnese.
 - Bei Patienten, die einen S1P-Rezeptor-Modulator erhielten, wurden seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Wenn ein mit Ponvory behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Anzeichen oder Symptome, Anzeichen oder Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung aufweist, soll umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung veranlasst und ein MRT in Betracht gezogen werden. Die Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung weiterentwickeln. Eine Verzögerung der Diagnose und Behandlung kann zu dauerhaften neurologischen Folgeschäden führen. Bei Verdacht auf PRES muss die Behandlung mit Ponvory abgebrochen werden.

Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten

Der Leitfaden für Patienten muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was Ponvory ist und wie es wirkt.
- Was Multiple Sklerose ist.
- Patienten sollen die Packungsbeilage vor Beginn der Behandlung gründlich lesen und sie für den Fall aufbewahren, dass sie während der Behandlung etwas nachlesen müssen.
- Vor der ersten Einnahme von Ponvory muss ein EKG erstellt werden, um festzustellen, ob eine Überwachung bei der Ersteinnahme erforderlich ist. Ein EKG muss auch vor dem erneuten Beginn der Behandlung durchgeführt werden, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Einnahmen versäumt wurden.
- Zu Behandlungsbeginn mit Ponvory müssen Patienten eine Packung zur Einleitung der Behandlung verwenden und das 14-tägige Titrationsschema einhalten.
- Patienten sollen ihrem Arzt nach der ersten Einnahme von Ponvory sofort alle Anzeichen und Symptome melden, die auf eine langsame Herzfrequenz hinweisen (z. B. Schwindel, Drehschwindel, Übelkeit und Herzklopfen).
- Patienten müssen sich im Falle einer Behandlungsunterbrechung (d. h., wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Einnahmen versäumt werden) an ihren Arzt wenden. Patienten dürfen die Behandlung mit Ponvory nicht ohne Rücksprache mit ihrem Arzt wieder aufnehmen, da sie die Behandlung möglicherweise mit einer neuen Packung zur Einleitung der Behandlung erneut einleiten müssen.
- Vor der ersten Einnahme von Ponvory muss eine aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie durchgeführte) Untersuchung der Blutzellen vorliegen.
- Patienten, die keine VZV (Varizella-Zoster-Virus)-Infektion (Windpocken) durchgemacht haben oder die nicht gegen VZV geimpft wurden, sollten getestet werden. Falls notwendig wird empfohlen, sich mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ponvory impfen zu lassen.
- Patienten sollen alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung und bis zu einer Woche nach der letzten Einnahme von Ponvory sofort ihrem Arzt melden.
- Das Sehvermögen des Patienten muss vor Beginn der Behandlung überprüft werden; Patienten sollen alle Anzeichen und Symptome einer Sehverschlechterung während der Behandlung mit Ponvory und bis zu einer Woche nach Behandlungsende sofort ihrem Arzt melden.
- Ponvory darf nicht während der Schwangerschaft oder von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter:
 - müssen von ihrem Arzt sowohl vor Behandlungsbeginn als auch regelmäßig danach über das Risiko schädlicher Auswirkungen von Ponvory auf den Fötus aufgeklärt werden,
 - müssen vor Beginn der Behandlung mit Ponvory einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen,
 - müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen wird geraten, mit ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden zu sprechen.

- müssen von ihrem Arzt darüber aufgeklärt werden, dass die Krankheitsaktivität unter Umständen zurückkehrt, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird,
- müssen ihren Arzt sofort über eine (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft informieren, die während der Behandlung mit Ponvory oder bis zu einer Woche nach Ende der Behandlung eintritt,
- müssen die Behandlung mit Ponvory sofort beenden, wenn sie während der Behandlung schwanger werden,
- sollen während der Stillzeit Ponvory nicht einnehmen.

Weitere Informationen und Hinweise zur Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit können der Patientenkarte zur sicheren Anwendung entnommen werden.

- Vor Beginn der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden; Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome melden, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut oder Augenweißes, dunkler Urin).
- Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome von neuen oder sich verschlechternden Atembeschwerden (z. B. Kurzatmigkeit) melden.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponvory regelmäßig überwacht werden.
- Bei mit Ponvory behandelten Patienten wurden Fälle von Hautkrebs berichtet. Patienten sollen den Kontakt mit Sonnenlicht und UV-Licht begrenzen, z. B. indem sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor auftragen. Patienten müssen ihren Arzt sofort informieren, wenn sich Hautknötchen (z. B. glänzende, perlenartige Knötchen), Flecken oder offene Wunden entwickeln, die nicht innerhalb weniger Wochen abheilen. Symptome von Hautkrebs können abnormes Wachstum oder Veränderungen des Hautgewebes (z. B. ungewöhnliche Muttermale) mit einer Veränderung der Farbe, Form oder Größe im Zeitverlauf sein.
- Patienten sollen ihren Arzt über eine vorbestehende oder familiäre Vorgeschichte von Epilepsie informieren.
- Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome melden, die auf eine PRES hindeuten (z. B. plötzliche starke Kopfschmerzen, plötzliche Verwirrtheit, plötzlicher Verlust des Sehvermögens oder andere Veränderungen des Sehvermögens, Krampfanfälle).

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Die Patientenkarte für Frauen im gebärfähigen Alter muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponvory kontraindiziert.
- Der behandelnde Arzt klärt vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig über die schädlichen Auswirkungen von Ponvory auf den Fötus und die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos auf.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige

- Verhütungsmethode anwenden. Patienten wird geraten, mit ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden zu sprechen.
- Vor Beginn der Behandlung mit Ponvory muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und das negative Ergebnis vom behandelnden Arzt bestätigt werden. Schwangerschaftstests müssen während der Behandlung in angemessenen Abständen wiederholt werden.
 - Wenn eine Frau schwanger wird, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, muss die Behandlung mit Ponvory sofort abgesetzt werden und es sollte ärztlicher Rat bezüglich des Risikos schädlicher Auswirkungen auf den Fötus eingeholt werden. Es sollten Folgeuntersuchungen durchgeführt werden. Patientinnen müssen jede (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft, die während der Behandlung mit Ponvory oder bis zu 1 Woche nach Beendigung der Behandlung mit Ponvory eintritt, sofort ihrem Arzt melden.
 - Ponvory muss mindestens eine Woche vor einem Empfängnisversuch abgesetzt werden.
 - Die Krankheitsaktivität kehrt unter Umständen zurück, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird.
 - Frauen, die während der Behandlung mit Ponvory oder innerhalb einer Woche nach Absetzen der Behandlung schwanger werden, werden gebeten, sich in das Ponvory Schwangerschaftsverzeichnis mit dem Namen „Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring“ (POEM) einzutragen, in dem die Ergebnisse der Schwangerschaft überwacht werden.
 - Ponvory soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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.

Die folgenden Angaben zu den Maßnahmen zur Risikominimierung von Ponvory® 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg Filmtabletten sind der Zusammenfassung des RMP und dem behördlich genehmigten EU-Risk-Management-Plan entnommen (3).

Tabelle 3-36: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Bradyarrhythmie nach Einnahme der Erstdosis	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2-4.5, 4.8-4.9, 5.1 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2-4 • Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod und bei erneutem Beginn der Therapie, wenn 4 oder mehr aufeinander folgende Dosen versäumt wurden, ist ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4, sowie in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 2 aufgeführt. • Die Behandlung mit Ponesimod muss mit der 14 Tage-Packung zur Einleitung der Behandlung eingeleitet werden, welche auch beim erneuten Beginn der Therapie verwendet werden sollte, wenn 4 oder mehr aufeinander folgende Dosen versäumt wurden, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 und 4.4, sowie in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 3 aufgeführt. • Vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod soll bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Vor Beginn der Behandlung wird den Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zu zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss

	<p>bestimmte Herz- oder Blutgefäßerkrankungen haben, plötzlich ohnmächtig geworden sind oder in Ohnmacht gefallen sind, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine Erstdosisüberwachung ist bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen empfohlen, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Beim Auftreten bestimmter kardiologischer Anomalien oder Symptome nach der Gabe soll eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden, wie in Abschnitt 4.4 in der Fachinformation aufgeführt.• Vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, wenn eine Behandlung bei Patienten in Betracht gezogen wird, die gleichzeitig eine Therapie mit Arzneimitteln erhalten, die die Herzfrequenz senken. Umstellung auf nicht Herzfrequenz-senkende Arzneimittel sollte erwogen werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Den Patienten wird geraten, ihren Arzt oder Apotheker vor Beginn der Behandlung zu informieren, wenn sie Arzneimittel zur Kontrolle der Herzfrequenz oder des Herzschlages einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder einnehmen könnten, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten, die eine Überdosis Ponesimod erhalten, insbesondere bei Beginn/Wiederaufnahme der Behandlung, muss auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie sowie AV Überleitungsblöcke geachtet werden, was eine Überwachung über Nacht einschließen kann, wie in Abschnitt 4.9 der Fachinformation aufgeführt. • Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome langsamer Herzfrequenz auftreten, sollen sofort ihren Arzt aufsuchen, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Packungsgröße: Ponesimod Packung zur Einleitung der Behandlung für das 14-tägige Titrationsschema • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
Makulaödem	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod und jederzeit erneut dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod über eine Veränderung des Sehvermögens berichtet, wie in der Fachinformation Abschnitt 4.4 und in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2 aufgeführt. • Die Therapie mit Ponesimod 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen <p>Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss</p>

	<p>darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden, und Patienten mit visuellen Symptomen eines Makulaödems müssen untersucht werden und, falls dies bestätigt wird, muss die Behandlung abgesetzt werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese müssen vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod regelmäßige Untersuchungen des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, durchgeführt werden und während der Behandlung Nachuntersuchungen erfolgen, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Vor Behandlungsbeginn wird den Patienten empfohlen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Diabetes oder Augenprobleme haben, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Patienten, bei denen Symptome eines Makulaödems auftreten, sollten sofort ihren Arzt informieren, wie in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation aufgeführt. <p>Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>	
Bronchokonstriktion	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Wenn klinisch angezeigt, soll während der Therapie mit Ponesimod eine Spirometrie 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT

	<p>zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die neue oder sich verschlimmernde Atemprobleme entwickeln, sollten sofort ihren Arzt informieren, wie in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation aufgeführt. Vor Behandlungsbeginn wird den Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Atemprobleme haben, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	<p>Finaler Bericht: 15/02/2025</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwere Leberschädigung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2-4.4, 4.8 und 5.2 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod müssen die aktuellen (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen und Bilirubinwerte geprüft werden, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und im Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die während der Behandlung mit Ponesimod Symptome entwickeln, welche auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Die Behandlung mit Ponesimod ist abzusetzen, wenn eine wesentliche Leberschädigung nachgewiesen wird, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 aufgeführt. • Patienten, die Symptome von Leberproblemen entwickeln, sollten sofort ihren Arzt informieren, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. Vor Behandlungsbeginn wird den Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Leberprobleme haben, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
Schwere opportunistische Infektionen inklusive PML	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.3-4.5 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollten die Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach Beendigung einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl) geprüft werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Während der Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • TFUQ, um strukturierte Informationen über gemeldete UE zu erhalten • Unabhängige Prüfung von Fällen mit Verdacht auf PML durch ein externes Komitee • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Ef-

	<p>werden Bewertungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen; nachgewiesene absolute Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/L$ sollten zu einer Unterbrechung der Ponesimod-Therapie führen; eine erneute Einleitung der Ponesimod-Therapie kann erwogen werden bei einem Spiegel $> 0,8 \times 10^9/L$, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Ponesimod verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte nach Absetzen von Ponesimod für 1 bis 2 Wochen fortgesetzt werden, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 aufgeführt. Vor Behandlungsbeginn wird den Patienten empfohlen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Fieber oder eine Infektion haben, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind wirksame diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Ponesimod sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. • Patienten ohne ärztlich bestä- 	<p>fektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</p> <p>Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss</p>
--	---	---

	<p>tigte Anamnese für Varizellen (Windpocken) oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella Zoster Virus (VZV) sollten vor Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen VZV untersucht werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. Vor Behandlungsbeginn wird den Patienten empfohlen, ihrem Arzt mitzuteilen, ob sie nie Windpocken (Varizellen) hatten oder nicht gegen Windpocken geimpft wurden, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen. Die Behandlung mit Ponesimod soll ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken Infektion ausgeschlossen wurde; bei Diagnose einer Kryptokokken Meningitis muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.• Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine PML hinweisen können. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponesimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei	
--	---	--

	<p>Bestätigung ist die Behandlung mit Ponesimod abubrechen, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Aus demselben Grund ist bei gleichzeitiger Verabreichung und in den Wochen nach der Verabreichung oder, wenn Anwendung in der Anamnese vorliegt, während und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis von Ponesimod Vorsicht geboten, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation aufgeführt.• Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod eine vollständige Immunisierung mit einem Varizellen Impfstoff erfolgen und der Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollte um 4 Wochen aufgeschoben werden, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu während der Behandlung von Ponesimod und bis zu 1 Woche nach Absetzen der Behandlung zu	
--	--	--

	<p>vermeiden. Wenn eine Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponesimod 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, bei denen während der Behandlung oder 1 Woche nach der letzten Gabe Symptome einer Infektion auftreten, sollten sofort ihren Arzt informieren, wie in Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Vor Behandlungsbeginn wird Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie ein geschwächtes Immunsystem haben, aufgrund einer Krankheit oder der Einnahme von Arzneimitteln, die ihr Immunsystem schwächen, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung	
--	--	--

Hautmalignome	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.3-4.5 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Patienten, die mit Ponesimod behandelt werden, sollen davor gewarnt werden, sich ungeschützt dem Sonnenlicht und UV-Licht auszusetzen, und sie dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UVB-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 2 aufgeführt. Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation gibt den Patienten auch Hinweise, wie sie eine solche Exposition begrenzen können. • Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Aus demselben Grund ist bei gleichzeitiger Verabreichung und in den Wochen nach der Verabreichung oder, wenn Anwendung in der Anamnese vorliegt, während und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis von Ponesimod Vorsicht geboten, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation aufgeführt. • Vor Behandlungsbeginn wird 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss
---------------	---	---

	<p>Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie ein geschwächtes Immunsystem haben, aufgrund einer Krankheit oder der Einnahme von Arzneimitteln, die ihr Immunsystem schwächen, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
Malignome	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.3-4.5 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt. Aus demselben Grund ist bei gleichzeitiger Verabreichung und in den Wochen nach der Verabreichung oder, wenn Anwendung in der Anamnese vorliegt, während und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis von Ponesimod Vorsicht geboten, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation aufgeführt. • Vor Behandlungsbeginn wird Patienten geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie ein geschwächtes Immunsystem haben, aufgrund einer Krankheit oder der Einnahme von 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024

	<p>Arzneimitteln, die ihr Immunsystem schwächen, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	
Reproduktive und embryofetale Toxizität	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.3-4.4, 4.6 und 5.3 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Vor Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das mögliche schwerwiegende Risiko für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung während und für eine Woche nach Beendigung der Behandlung mit Ponesimod aufgeklärt werden, wie in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation aufgeführt. • Patienten wird geraten, Ponesimod nicht während der Schwangerschaft anzuwenden, oder wenn sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn sie schwanger werden könnten und keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Die Behandlung mit Ponesimod muss umgehend beendet werden, wenn eine Frau 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • Patientenkarte zur sicheren Anwendung • Ponesimod POEM Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss

	<p>während der Behandlung schwanger wird, wie in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Wenn eine Frau während der Behandlung mit Ponesimod schwanger wird, muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen und es müssen Folgeuntersuchungen durchgeführt werden, wie in Abschnitt 4.6 in der Fachinformation aufgeführt. Den Patienten wird geraten, ihren Arzt zu informieren, wenn sie innerhalb von einer Woche nach Beendigung der Behandlung schwanger werden, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Patienten wird empfohlen, mit ihrem Arzt über zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung zu sprechen, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt.• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung	
--	--	--

Konvulsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Patienten, bei denen Symptome eines Krampfanfalls auftreten, sollen sofort ihren Arzt informieren, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • TFUQ, um strukturierte Informationen über gemeldete UE zu erhalten • Kumulierte Bewertung von Ereignissen von Krampfanfällen im PBRER • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss
Unerwartete neurologische oder psychologische Symptome/Anzeichen (PRES, ADEM, atypische MS-Schübe)	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Entwickelt ein mit Ponesimod behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Ausfälle, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine zunehmende neurologische Verschlechterung, soll der Arzt umgehend eine vollständige körperliche und neu- 	<ul style="list-style-type: none"> • Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe • Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten • TFUQ, um strukturierte Informationen über gemeldete UE zu erhalten • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024 • Umfrage (Survey), um die Effektivität der Schulungsmaterialien (HCP und Patienten/Betreuer) zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

	<p>rologische Untersuchung veranlassen und ein MRT in Betracht ziehen, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf PRES ist die Behandlung mit Ponesimod abzusetzen, wie in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 aufgeführt. • Patienten, bei denen Symptome auftreten, die auf eine PRES hindeuten, sollen umgehend ihren Arzt informieren, wie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	Finaler Bericht: 1 Jahr nach Datenabschluss
Fehlende Informationen		
Anwendung bei älteren Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulierte Bewertung von Berichten von der Behandlung mit Ponesimod bei älteren Patienten im PBRER
Langzeitstudien Daten zur Sicherheit von Ponesimod	<ul style="list-style-type: none"> • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie AC-058B303/OPTIMUM-LT Finaler Bericht: 15/02/2025 • Studie AC-058B202 Finaler Bericht: 14/12/2024
<p>Abkürzungen: ADEM: Akute disseminierte Enzephalomyelitis; AV: Atrioventrikulär; EKG: Elektrokardiogramm; HCP: Healthcare provider; MRT: Magnetresonanztomographie ; MS: Multiple Sklerose; PBRER: Periodic Benefit Risk Evaluation Report (Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung); PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie ; POEM: Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom ; PUVA: Psoralen plus UV-A; TFUQ: Targeted Follow-up Questionnaire; UE: Unerwünschte Ereignisse; UV: Ultraviolett; VZV: Varizella Zoster Virus</p>		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Esketamin wurden der Fachinformation von Ponvory® und dem EPAR entnommen (1, 2). Zusätzliche Angaben entstammen dem Europäische Union (EU)-RMP für Ponesimod (3).

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory*. Stand: Mai 2021. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). *PONVORY: EPAR - Product information*. Published 02/06/2021. 2021 [07.06.2021]. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_en.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan. Ponvory (Ponesimod). Version 1.5. 25 May 2021*. 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 3-37 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 3-37 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 3-37: 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)
Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod			
1	EKG	„Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um festzustellen, ob Erregungsleitungsstörungen bestehen.“ (Abschnitt 4.4 - Bradyarrhythmie)	Ja
2	Großes Blutbild	„Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollten die Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach Beendigung einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl) geprüft werden.“ (Abschnitt 4.4 – Infektionen)	Ja

3	Antikörpertest auf VZV und ggf. Impfung gegen VZV	„Patienten ohne ärztlich bestätigte Anamnese für Varizellen (Windpocken) oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella Zoster Virus (VZV) sollten vor Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen VZV untersucht werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ponesimod eine vollständige Immunisierung mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen.“ (Abschnitt 4.4. – Infektionen)	Ja
4	Untersuchung auf Kryptokokken-Infektion	„Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen.“ (Abschnitt 4.4 – Kryptokokken-Infektionen)	Ja, bei klinischen Symptomen oder Anzeichen
5	Ophthalmologische Untersuchung	„Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und jederzeit erneut dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod von einer Veränderung des Sehvermögens berichtet.“ (Abschnitt 4.4 – Makulaödem)	Ja
6	Ophthalmologische Untersuchung	„Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme während der Therapie mit S1P-Rezeptor-Modulatoren. Daher muss bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod eine Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, durchgeführt werden und während der Therapie regelmäßige Nachuntersuchungen erfolgen.“ (Abschnitt 4.4. – Makulaödem)	Ja, bei Risikopatienten

7	Kontrolle der Leberwerte	„Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod müssen die aktuellen (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte geprüft werden.“ (Abschnitt 4.4 – Leberschädigung)	Ja
8	Schwangerschaftstest	„Vor Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen.“ (Abschnitt 4.4 – Frauen im gebärfähigen Alter)	Ja, bei Frauen im gebärfähigen Alter
Bei Erstgabe von Ponesimod			
9	Überwachung von Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen bei der Erstgabe von Ponesimod	„Da der Behandlungsbeginn mit Ponesimod zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen kann, wird bei Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz \leq 55 Schläge pro Minute], AV Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, eine 4-stündige Überwachung der Erstdosis empfohlen.“ (Abschnitt 4.4. – Bradyarrhythmie)	Ja, bei Risikopatienten
Während der Behandlung mit Ponesimod			
10	Großes Blutbild	„Auch während der Behandlung werden Bewertungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen.“ (Abschnitt 4.4 – Infektionen)	Ja
11	Untersuchung auf Kryptokokken-Infektion	„Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen.“ (Abschnitt 4.4 – Kryptokokken-Infektionen)	Ja, bei klinischen Symptomen oder Anzeichen

12	Blutdruckmessung	„Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponesimod regelmäßig überwacht und entsprechend eingestellt werden.“ (Abschnitt 4.4 – Erhöhter Blutdruck)	Ja
----	------------------	---	----

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Alle in Tabelle 3-37 aufgeführten, erforderlichen ärztlichen Leistungen wurden der Fachinformation von Ponesimod mit Stand Mai 2021 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-37, 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 3-37 bei.

Folgende zwingend erforderliche, ärztliche Leistung bei der Gabe von Ponesimod ist derzeit nicht über den EBM abrechenbar:

- Überwachung von Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen bei der Erstgabe von Ponesimod durch den behandelnden Arzt (Neurologen) (Nr. 9).

Die sonstigen in Tabelle 3-37 aufgeführten ärztlichen Leistungen sind bereits über bestehende GOP im EBM abrechenbar und werden daher in diesem Abschnitt nicht weiter thematisiert.

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

Es wurde die EBM-Version für das Quartal 2/2021 verwendet (2).

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.

Überwachung von Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen bei der Erstgabe von Ponesimod (Nr. 9)

Bei der Erstgabe von Ponesimod besteht das Risiko, dass es zu einer Abnahme der Herzfrequenz kommen kann. Daher sind Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz ≤ 55 Schläge pro Minute], AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, 4 Stunden nach der Erstdosis von Ponesimod auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen. Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.

Eine zusätzliche Überwachung über 4 Stunden hinaus wird empfohlen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutrifft (auch wenn keine Symptome vorhanden sind). Die Überwachung soll fortgesetzt werden, bis die Befunde abgeklungen sind:

- Die Herzfrequenz beträgt 4 Stunden nach Gabe der Dosis < 45 Schläge pro Minute.
- Die Herzfrequenz befindet sich 4 Stunden nach Gabe der Dosis auf dem niedrigsten Wert, was darauf hindeutet, dass die maximale pharmakodynamische Wirkung auf das Herz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- Das EKG zeigt 4 Stunden nach Gabe der Dosis einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher.

Wenn nach Gabe der Dosis eine symptomatische Bradykardie, Bradyarrhythmie oder überleitungsbedingte Symptome auftreten oder wenn das EKG nach 4 Stunden einen neu auftretenden AV-Block 2. oder höheren Grades oder einen QTc-Wert von ≥ 500 ms zeigt, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten, eine kontinuierliche EKG-Überwachung zu beginnen und die Überwachung fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind, sofern keine pharmakologische Behandlung erforderlich ist. Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-stündige Überwachung nach der 2. Gabe zu wiederholen (1).

Die ärztliche Leistung der Überwachung von Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen bei der Erstgabe von Ponesimod wird aktuell nicht vom EBM abgedeckt. Eine Gebührenordnungsposition mit ähnlichem Leistungsumfang findet sich allerdings in der GOP 01517 „Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung bei der Gabe von Sipunimod“, die mit Wirkung zum 01.10.2020 in den EBM aufgenommen wurde (3). Zur Abdeckung der ärztlichen Leistungen im Rahmen einer Behandlung mit Ponesimod ist eine Gebührenordnungsposition in Anlehnung an die GOP 01517 erforderlich. Im Unterschied zur Therapie mit Sipunimod beträgt die empfohlene Beobachtungszeit 4 Stunden anstelle von 6 Stunden, wodurch der Umfang der ärztlichen Überwachung etwas kürzer ausfällt.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Ponvory*. Stand: Mai 2021. 2021 [10.06.2021]. www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Stand: 2. Quartal 2021. 2021 [23.04.2021]. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf.
3. Institut des Bewertungsausschusses. *Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 512. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung). Teil A zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung vom 1. Oktober 2020 bis zum 30. September 2022 [Überwachung bei Gabe von Mayzent®]*. 2020 [23.04.2021]. https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2020-09-07_ba512.pdf.