

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Diroximelfumarat (Vumerity™)

Biogen GmbH

Modul 3A

*Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler
Sklerose*

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

Stand: 29.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	108

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS	12
Tabelle 3-2: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien 2017	18
Tabelle 3-3: Prognosefaktoren für den MS-Krankheitsverlauf	22
Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz der MS in Deutschland basierend auf den Daten des Morbi-RSA	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation von DRF	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	71
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	96
Tabelle 3-17: Zusammenfassung laufender und geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten	97
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken	100
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (eigene Darstellung).....	15
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung und Eskalation der MS	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-HBc-Antikörper	Anti-Hepatitis-B-Kern-Antikörper
anti-HBs-Antikörper	Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BAS	Bundesamte für Soziale Sicherung
BWS	Best-Worst Scaling
CD	Cluster of Differentiation
CSR	Clinical Study Report
DCE	Discrete Choice Experiment
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (Drug-Induced Liver Injury)
DIS	Räumliche Dissemination (dissemination in space)
DIT	Zeitliche Dissemination (dissemination in time)
DMF	Dimethylfumarat
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie (disease modifying therapy)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRF	Diroximelfumarat
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GdE	Gadolinium Enhancing

GGISIS	Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog
HBs-Antigen	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN β	Interferon beta
IGISIS	Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCV	John Cunningham Virus
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LLN	Lower Limit of Normal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NTD	NeuroTransData
OKB	Liquorspezifische oligoklonale Banden
p. o.	Per os
PEG-IFN	Peginterferon
PL	Package Leaflet
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report)
PV	Private Krankenversicherung
Q	Quartal
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)

s. c.	Subkutan
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPc	Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TH	T-Helferzellen
UE	Unerwünschte Ereignisse
VT	Versicherungstage
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Diroximelfumarat (Handelsname Vumerity™) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [RRMS]) angewendet [1].

Der Nachweis des Zusatznutzens von Diroximelfumarat (DRF) wird in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Interferon beta-la erbracht.

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).

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-133) hat am 07. Juli 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden [2].

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert:

- *„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.*

Für diese Patientenpopulation wurde vom G-BA die folgende zVT bestimmt:

- *„Interferon beta-la oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat (GA) oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung“*

Bezüglich der Benennung der Patientenpopulation macht die Biogen GmbH darauf aufmerksam, dass sich die vom G-BA verwendete Definition der Patientenpopulation aus zum einen naiven und vorbehandelten Patienten und Patientinnen mit nicht-hochaktiver Erkrankung und zum anderen aus naiven Patienten und Patientinnen mit hochaktiver Erkrankung nicht mehr aus der aktuellen S2k-Leitlinie [3] ableiten lässt. Hier wird beschrieben, dass bei wahrscheinlich hochaktiven therapienaiven Patienten und Patientinnen eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschließlich Peginterferon, Dimethylfumarat, Glatirameramide, Teriflunomid) nicht empfohlen wird.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass eine allgemein anerkannte Definition der hochaktiven Erkrankung nicht existiert und kontrovers diskutiert wird. So zeigt sich etwa mit der Veröffentlichung des Berichtsplans „Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein Widerspruch bezüglich der definierten Populationen von hochaktiven Patienten und Patientinnen [4]. Vor diesem Hintergrund folgt die Biogen GmbH

im Rahmen dieses Dossiers der Populationsdefinition des G-BA und legt das Anwendungsgebiet als deckungsgleich aus.

Bei der Bestimmung der zVT werden in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln (auch bei unterschiedlichen Darreichungsformen, Galenik, Pegylierung u.ä.) bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben. Im Fall der ausgewählten zVT INF- β 1a, für die die Fertigarzneimittel Rebif[®] (INF- β 1a, subkutan [s. c.]), Avonex[™] (INF- β 1a, intramuskulär [i. m.]) und Plegridy[™] (pegyliertes INF- β 1a [s.c. / i.m.] verfügbar sind, schlussfolgert der G-BA, dass aufgrund der vorliegenden Evidenz kein Arzneimittel dem anderen vorzuziehen sei und sie als gleichermaßen zweckmäßig gälten [2].

Im aktuellen AMNOG-Verfahren von Ponesimod wurde am 06.12.2021 die zVT für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, seitens des G-BA um Teriflunomid und Dimethylfumarat erweitert [5]. Die für das vorliegende Dossier ausgewählte zVT INF- β 1a bleibt unter Würdigung der verfügbaren Evidenz sowie aus Zeitgründen auch vor dem Hintergrund dieser erweiterten zVT-Alternativen unverändert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Erstellung von Abschnitt 3.1. wurden folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation von DRF
- Finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch
- S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“
- Version 2.1 des Berichtsplans zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver RRMS des IQWiG
- G-BA-Beschluss Ponesimod

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. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-133 Diroximelfumarat.
3. Hemmer B. et al. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. *S2k-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose - Berichtsplan A20-60 (Version 2.1).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose).

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

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die im Verlauf zu bleibenden Behinderungen führen kann [1; 2]. Das Hauptmanifestationsalter liegt um das 30. Lebensjahr, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer [3-5].

Die genaue Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist bislang ungeklärt und wird in einem Zusammenspiel aus genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren vermutet. In der folgenden Tabelle 3-1 sind wichtige Risikofaktoren genannt, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer MS assoziiert sind.

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer MS

<p>Genetische Faktoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Von MS-Patienten und -Patientinnen berichten 17,2 % ein Familienmitglied mit MS zu haben [6]. - Es gibt insgesamt ca. 200 genetische Loci mit einem bekannten Einfluss auf die Entstehung der Multiplen Sklerose. - Ein etwa dreifach höheres MS-Risiko haben Träger des HLA-DRB1*15:01-Allels. - Das Risiko, an MS zu erkranken, ist unter Geschwistern um das 15- bis 20-fache erhöht.
<p>Umweltfaktoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ein verringerter Vitamin D-Spiegel ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko, eine MS zu entwickeln. Bei bereits diagnostizierten MS-Patienten und -Patientinnen kann zu wenig Vitamin D das Risiko, einen Schub zu bekommen, erhöhen [7; 8]. - Regelmäßiges Rauchen wird mit einer höheren Krankheitsschwere und einem schnelleren Fortschreiten einer Behinderung assoziiert [9]. Vor allem bei

	<p>rauchenden Männern wird ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung beobachtet [10].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regelmäßiges Rauchen steigert das Erkrankungsrisiko um das 1,5-fache [11; 12]. - Passivrauchen erhöht das Risiko für MS. Dabei wirkt sich die Dauer der Exposition ebenfalls auf das Risikoniveau aus. - Mehrere Viren, insbesondere das Epstein-Barr-Virus (EBV), stehen im Verdacht, an der Entstehung der MS beteiligt zu sein [13].
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> - Ein gemeinsamer, nur in bestimmten Regionen vorkommender Krankheitserreger, saisonale Unterschiede [14], Ernährungsgewohnheiten [15] sowie Unterschiede in Bodenmineralien [16] stellen mögliche geografische Risikofaktoren dar. - Die „Hygiene-Hypothese“, also eine geringere Exposition gegenüber Krankheitserregern in der Kindheit kann als Folge der stärkeren Hygiene in den Industrieländern [15] als weiterer möglicher Risikofaktor aufgeführt werden. - Die Nähe zum Äquator ist mit einer höheren Sonnenlicht-Exposition verbunden [14] und wird als möglicher protektiver Effekt diskutiert.
Weitere Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Frauen sind früher und häufiger (im Verhältnis 3:1) betroffen und zeigen mehr entzündliche Läsionen (Gadolinium Enhancing [GdE]-Läsionen) und Schübe auf als Männer. Es ist möglich, dass hormonelle Veränderungen beim Auftreten von MS eine Rolle spielen. - Bei übergewichtigen Männern zeigte sich ein schnelleres Fortschreiten einer Behinderung als bei Normalgewichtigen [10].
EBV: Epstein-Barr-Virus; GdE: Gadolinium Enhancing; MS: Multiple Sklerose	

Pathogenese der MS

In den letzten Jahrzehnten konnten wesentliche, bei der Entstehung der MS relevante Faktoren identifizieren werden, wenngleich die vollständige Pathogenese der Erkrankung weiterhin unklar ist. Nach einer Aktivierung von autoreaktiven Immunzellen in der Peripherie durch ein unbekanntes Antigen kommt es zur Migration von Immunzellen (Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen) in das ZNS und zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, was Entzündungen, Bildung von sklerotischen Plaques (Läsionen), Demyelinisierung und Neurodegeneration induziert. Typische Prädilektionsstellen im ZNS sind der Sehnerv, die periventrikulären Regionen, der Hirnstamm und das Rückenmark [17].

Bisher herrschte die Ansicht, dass vornehmlich die weiße Substanz des ZNS von der Erkrankung betroffen sei. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass auch pathologische Veränderungen der grauen Substanz erheblich zum Krankheitsbild beitragen [18; 19]. Ein bedeutender Anteil der Behinderungsprogression in der MS kann laut neuester Studien auf Schäden in der grauen Substanz zurückgeführt werden [20]. Es besteht in der MS eine Assoziation zwischen dem Ausmaß des Volumens der grauen Substanz und dem Grad der Behinderung [21]. Von dem Volumenverlust ist vor allem die tiefliegende graue Substanz (u. a. der Thalamus) betroffen. Dies kann sich beispielsweise in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Behinderungsprogression in Form von Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit und Kognition widerspiegeln [22].

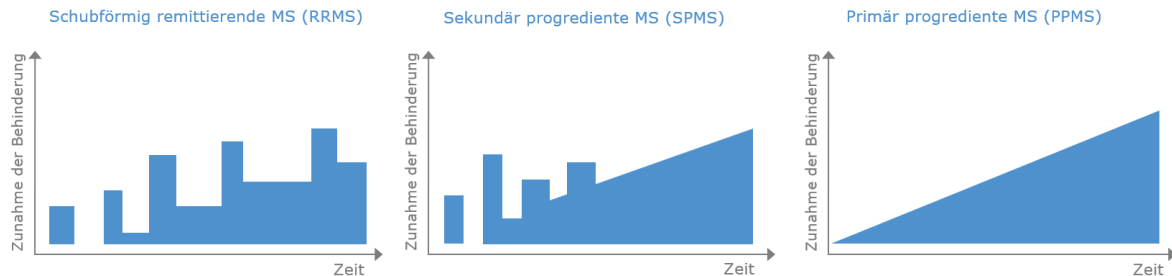
Im Rahmen einer autoimmunen Entzündungsreaktion richten sich körpereigene Abwehrzellen, die T-Zellen, gegen die Myelinscheiden der Nerven und führen zu deren Abbau. Beteiligt sind die T-Helferzellen 1 (T_H1) sowie die als T_H17 bezeichneten Zellen. Sie gehen aus naiven T-Zellen hervor und werden durch periphere, antigenpräsentierende Zellen (z. B. dendritische Zellen, B-Zellen, Makrophagen) und deren proinflammatorische Zytokine geprägt. Die Aktivierung von T_H1 - und T_H17 -Zellen geht mit einer gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen einher, was zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Myelin aktivierte T-Zellen, führt.

Verlaufsformen der MS

Grundsätzlich ist der Krankheitsverlauf der MS in Hinblick auf die Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression von Patient und Patientin zu Patient und Patientin und auch im Verlauf eines einzelnen Patienten und einer einzelnen Patientin sehr unterschiedlich. Es werden die folgenden Stadien und Verlaufsformen der MS (Abbildung 3-1) voneinander abgegrenzt, die sich hinsichtlich Häufigkeit der Schübe und Progression der Erkrankung unterscheiden [23; 24]:

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

Multiple Sklerose: eine Krankheit, verschiedene Verlaufsformen



Multiple Sklerose (MS) kann bei jedem Patienten sehr unterschiedlich verlaufen

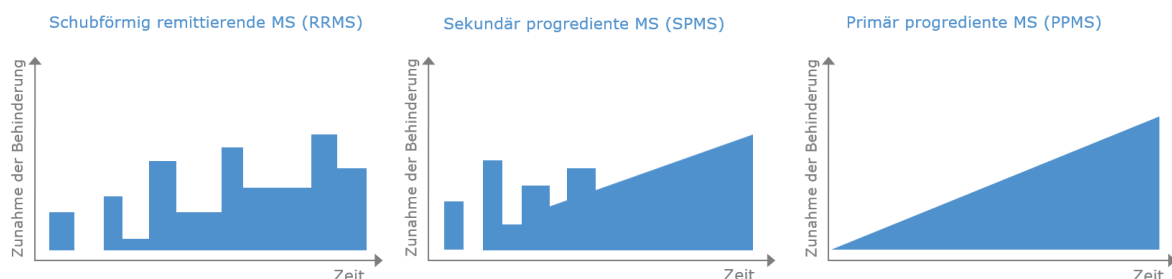


Abbildung 3-1: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (eigene Darstellung)

Das **KIS** stellt das Anfangsstadium der klinischen Erkrankung dar, bei der erste typische Symptome (siehe RRMS) auftreten, jedoch die Kriterien der sogenannten zeitlichen Dissemination (Nachweis der Krankheitszeichen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, dissemination in time [DIT]) fehlen. Multifokale Läsionen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden, stellen ein erhöhtes Risiko für einen raschen Übergang zur MS dar. Eine MS-Diagnose kann gemäß der aktualisierten McDonald-Kriterien (2017) [25] nunmehr bereits nach dem ersten auftretenden klinischen Ereignis gestellt werden [26]. Dies führt zu einer früheren und präziseren Diagnosestellung bei der MS, sodass die Entität KIS zunehmend an Bedeutung verliert.

Die MS beginnt bei 85 % [27] der Patienten und Patientinnen mit einem **schubförmig remittierenden Verlauf (RRMS)**. Typische Symptome sind Sensibilitätsstörungen, Gangstörungen und -unsicherheiten sowie Entzündungen des Sehnervs, außerdem Dysfunktion des Darm- und Harnsystems, kognitive und emotionale Beeinträchtigung, Schwindel sowie sexuelle Probleme [28]. Bei den meisten Patienten und Patientinnen bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von 6 – 8 Wochen zurück. Patienten und Patientinnen, die sofort mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) behandelt wurden und deren Beschwerden sich nach ihrem ersten Schub gut zurückgebildet haben, haben eine Chance von ~65 % bis zum Alter von 45 Jahren auf einem minimalen Behinderungsgrad

zu bleiben. Patienten und Patientinnen, die erst verzögert mit DMT behandelt wurden und deren Beschwerden sich nur schlecht zurückgebildet haben, haben eine Chance von 20 % bis zum Alter von 45 Jahren auf einem minimalen Behinderungsgrad des EDSS-Scores (Expanded Disability Status Scale) von < 2,5 zu bleiben [29].

Der Übergang zur **SPMS** tritt bei 80 % [30] der unbehandelten Patienten und Patientinnen nach durchschnittlich 10 Jahren auf, d. h. es kommt zu einer schleichenden Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigung, anfangs ggf. mit, später meist auch ohne zusätzliche Schübe. Der chronisch progrediente Verlauf der MS ist durch eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen über mindestens sechs Monate hinweg gekennzeichnet. Häufige Schübe in den ersten Jahren sind oft mit einer rascheren Progredienz verbunden [31]. Nach etwa 7 Jahren sind die Patienten und Patientinnen zeitweise oder dauerhaft auf Gehhilfen angewiesen und nach etwa 13 Jahren auf die Verwendung eines Rollstuhls [32].

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

Neben der Verlaufsform ist das Ausmaß der Erkrankungsaktivität für den Patienten und die Patientin von großer Bedeutung, da die Erkrankungsaktivität das Progressionsrisiko und die damit verbundene Morbidität und Lebensqualität bedingt. Ferner hängt von der Erkrankungsaktivität die Wahl bzw. der erforderliche Wechsel der Therapie ab [34]. Die Definition der Krankheitsaktivität beruht auf verschiedenen Parametern zur Schubrate und der MRT-Aktivität und wird im wissenschaftlichen Kontext kontrovers diskutiert und kontinuierlich weiterentwickelt (siehe 3.1.2); bekannte angewendete Differenzierungen sind „nicht-aktiv“ vs. „aktiv“ und „aktiv“ vs. „wahrscheinlich hochaktiv“ [11; 24; 35-37].

Diagnose

Ausgangspunkte der Diagnosestellung der MS sind die Anamnese und die körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen und zudem die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, die eine zentralnervöse Störung anzeigen sowie der klinische oder paraklinische Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination (Symptome treten zu verschiedenen Zeitpunkten auf und sind unterschiedlich lokalisiert) bei Ausschluss anderer Ursachen [23]. Zudem können Liquortests und MRT-Untersuchungen veranlasst werden. Im Verlauf der Diagnose müssen viele Differentialdiagnosen berücksichtigt werden, die dem klinischen Bild der MS ähneln. Bei der Diagnose MS handelt es sich daher häufig um eine sogenannte Ausschlussdiagnose, die indirekt durch konsequentes Ausschließen anderer Ursachen gestellt wird.

Darüber hinaus ist die Definition von Schüben relevant, da neben dem Stellenwert in der Diagnostik die Schubfrequenz und -intensität mitentscheidend für die Wahl einer

verlaufsmodifizierenden Therapie ist. Ein Schub kann sich als Optikusneuritis, fokal supratentorielles oder zerebelläres oder Hirnstammsyndrom oder als eine inkomplette Myelitis präsentieren [26]. Hier kann es u. a. zu Sinnesstörungen (Taubheit, Kribbeln), Gehschwierigkeiten (Spastik, Gleichgewichtsverlust), Sehstörungen (Verschwommenheit) und Schwindel kommen [28]. Atypische Präsentationen sind beispielsweise neuropsychiatrische Symptome, isolierte neurokognitive Symptome einschließlich einer isolierten Fatigue, epileptische Anfälle, unspezifische Enzephalopathien / Kopfschmerzen [26].

Zur MS-Diagnostik werden die 2001 etablierten und zuletzt 2017 aktualisierten McDonald-Kriterien herangezogen, die auf klinischen und paraklinischen Befunden (hauptsächlich durch MRT-Darstellung und Liquoranalyse) basieren und es ermöglichen, bereits nach dem ersten klinischen Ereignis eine MS-Diagnose sicher stellen zu können [25; 26]. Gemäß der aktuellen McDonald-Kriterien kann eine MS diagnostiziert werden, wenn nach einem ersten Krankheitsschub Läsionen in der MRT feststellbar sind, die bestimmten Kriterien entsprechen und/oder spezifische oligoklonale Banden im Liquor nachgewiesen wurden [25; 38].

Gemäß der aktuell gültigen McDonald-Kriterien muss für eine Diagnose die zeitliche und räumliche Verteilung (dissemination in time (DIT) & dissemination in space (DIS)) der Symptomatik nachgewiesen werden.

Für den Nachweis der räumlichen Verteilung (DIS) müssen aktive Läsionen in mindestens zwei der vier folgenden Hirnregionen liegen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder das Rückenmark (wird nicht gewertet bei Hirnstamm- oder spinalen Symptomen).

Die Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien 2017

Zahl der Schübe	Objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1 (und eindeutige historische Evidenz für eine vorherige Attacke, die auf eine Läsion in einer anderen anatomischen Region hindeutet)	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion <i>oder</i> DIS-MRT
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub <i>oder</i> DIT-MRT <i>oder</i> OKB
1	1	DIS <i>und</i> DIT
DIS: räumliche Dissemination (dissemination in space); DIT: zeitliche Dissemination (dissemination in time); MRT: Magnetresonanztomographie; OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden Quelle: [26]		

Verlaufskontrollen

Bei der Beobachtung der MS werden Verlaufskontrollen und regelmäßige medizinische Untersuchungen empfohlen. Während der Behandlung sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. MRT-Kontrollen sollten zusätzlich alle sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Im Allgemeinen sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen abhängig gemacht werden [26]. Die Beurteilung des Behinderungsgrades bei der MS erfolgt mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS). Der EDSS ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderung und ist weltweit der Goldstandard bei MS zur Messung der Behinderungsprogression [39; 40]. In der aktuellen Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) [41], die als Übersicht klinischer Untersuchungen von medizinischen Produkten für die Behandlung von MS herangezogen werden kann, wird der EDSS als einzig verfügbares validiertes Messinstrument zur Erfassung der Behinderungsprogression empfohlen. Der EDSS wird verwendet, um den Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten und -Patientinnen zu messen und zu bewerten. Der EDSS umfasst einen Gesamtscore auf einer Skala von 0 bis 10. Die Ermittlung des EDSS-Scores beruht auf der Untersuchung der Funktionellen Systeme (FS) des Patienten und der Patientin (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorik, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktion). Diese FS werden anhand einer Skala von 0 bis 5 (Grad 0 = normal, Grad 5 = völliger Funktionsverlust der FS) bewertet und zum EDSS-Score

zusammengerechnet. Der EDSS umfasst einen Gesamtscore auf einer Skala von 0 bis 10. Mit Zunahme des EDSS-Scores liegt bei MS-Patienten und -Patientinnen eine höhere Behinderungsbeeinträchtigung vor. Ab einem EDSS von 4 kann die Einschränkung der Mobilität und die damit verbundene Lebensqualität des Patienten und der Patientin von entscheidender Bedeutung sein. Der EDSS-Score ist ein valides Messinstrument, mit dem die Einschränkungen des Patienten und der Patientin durch die Erkrankung ohne intensiven klinischen Aufwand beurteilen kann.

Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte (51,6 % unter Placebo, 55 % unter Avonex [29]) der Patienten und Patientinnen kann man nach einem Schub von einer guten Erholung (Rückbildung der Symptome) sprechen. Nach einem schweren Schub steigt bei 60,1 % der Patienten und Patientinnen der EDSS-Score um 1,0 Punkt [42].

Weinshenker et al. (1989) berichten, dass 10 Jahre nach der MS-Diagnose der Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Wert von 6,0 auf der EDSS mit der Anzahl der Schübe in den ersten zwei Erkrankungsjahren zusammenhängt [43]. Zu diesem Zeitpunkt standen allerdings noch keine DMT zur Verfügung. Unabhängig davon korreliert eine deutliche Zunahme der Läsionslast im ersten Jahr der Therapie mit einer frühen Progression der Erkrankung [44]. Allerdings verläuft die Krankheitsprogression bei der schubförmigen und progredienten Verlaufsform ab einem bestimmten Grad der Behinderung (EDSS >3) vergleichbar rasch [45], was auf eine im Verlauf zunehmende Dominanz neurodegenerativer Mechanismen zurückgeführt wird.

Krankheitslast der MS für die betroffenen Patienten und die Gesellschaft

Multiple Sklerose ist eine Krankheit mit erheblicher klinischer Komplexität [2]. Die Streuung der Entzündungsherde über das gesamte ZNS führt zu einer Vielfalt von möglichen Symptomen, die sich im Krankheitsverlauf verändern können. Dazu zählen Lähmungen (Paresen), Sensibilitätsstörungen, Visusstörungen, Ataxie, kognitive Einschränkungen, psychiatrische Auffälligkeiten, Fatigue, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmlstörungen und Störungen der Sexualfunktion [2]. Bezogen auf den Gesamtverlauf der Erkrankung stehen Spastik und Paresen sowie Sensibilitätsstörungen an erster Stelle: Jeweils mindestens 85 % der Patienten und Patientinnen sind davon betroffen. Häufige Erstsymptome sind Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, Schwächegefühl und Gehstörungen [46].

Bis zu 80 % aller Patienten und Patientinnen mit MS berichten von Fatigue, die Hälfte der davon Betroffenen beschreiben diese als das schwerwiegendste Symptom ihrer Erkrankung [47; 48].

Mit der Progression der Erkrankung nehmen die physischen und sozialen Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten und Patientinnen zu. Zwar sind 69 % der MS-Patienten und -Patientinnen in ihrer Gehfähigkeit nicht eingeschränkt, jedoch benötigen 17,8 % eine Gehhilfe und 14,8 % sind an den Rollstuhl gebunden [49]. Die Erkrankung kann neben physischen im Folgenden auch zu sozialen Beeinträchtigungen führen [50]. Diese können einen negativen Einfluss auf Aktivitäten des täglichen Lebens und die Lebensqualität der Patienten

und Patientinnen haben,; zudem können sie sozial beeinträchtigt sein [51], wenn durch einen Jobverlust der wirtschaftliche oder soziale Status verändert wird [52-54].

MS hat eine hohe volkswirtschaftliche Bedeutung. Kognitive Störungen (beispielsweise Probleme mit dem Arbeitsgedächtnis, dem räumlichen Gedächtnis oder der Informationsverarbeitung) können eine relevante Rolle spielen und sich negativ auf Alltags- und soziale Aktivitäten sowie auf die Arbeitsleistung auswirken. Auftretende Schübe und damit verbundene Arztbesuche oder Klinikaufenthalte können dazu führen, dass MS-Patienten und -Patientinnen eine hohe Anzahl von Arbeitstagen nicht wahrnehmen können (14 %) [55], ihr Arbeitspensum verringern [56] oder ihr Arbeitsverhältnis vollständig beenden müssen (41, 0%) [57]. Der Anteil erwerbsfähiger MS-Patienten und -Patientinnen sinkt stark mit zunehmender Progression der Behinderung und beläuft sich auf 31 % bis 65 % [58]. Nur etwa ein Drittel arbeitet in Vollzeitbeschäftigung [49]. Etwa 19 % der MS-Patienten und -Patientinnen erhalten Rentenleistungen aufgrund von Erwerbsminderung [49].

Komorbiditäten

Neben den (oft schwerwiegenden) Symptomen ihrer Erkrankung erleben MS-Patienten und -Patientinnen häufiger als die Allgemeinbevölkerung psychosoziale, kognitive und physiologische Komorbiditäten. Häufig treten zum Zeitpunkt der Diagnose Komorbiditäten wie Depressionen, Bluthochdruck, chronische Lungenerkrankungen und Angststörungen auf. Die Prävalenz einiger Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hyperlipidämie) erhöht sich mit zunehmendem Alter, während die Prävalenz insbesondere der psychiatrischen Komorbiditäten gleichbleibt [59]. Geschlechtsunterschiede zeigen sich hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit der einzelnen Komorbiditäten: Frauen leiden zusätzlich zur MS häufiger an Lungenerkrankungen und psychiatrischen Störungen wie Depression, Angststörungen, bipolaren Störungen oder Schizophrenie. Bei Männern treten mit einer höheren Prävalenz Bluthochdruck, Diabetes und Epilepsie auf [60]. Insbesondere Depressionen sind ein bedeutendes Problem in der MS-Therapie, ungefähr 60 % der MS-Patienten und -Patientinnen leiden (zumindest zeitweise) unter Depressionen. Möglicherweise resultiert daraus eine etwa 7,5-fach höhere Selbstmordrate unter MS-Patienten und -Patientinnen als bei Kontrollpersonen gleichen Alters [61].

Lebensqualität

MS-Patienten und -Patientinnen berichten aufgrund ihrer Erkrankung durchgehend von einer reduzierten Lebensqualität, die sich mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe weiter verschlechtert [62]. Eine verminderte Lebensqualität kann auf die eingeschränkte Funktionsfähigkeit im täglichen Leben zurückzuführen sein, vor allem, wenn die Hilfe von Pflegekräften erforderlich ist, was die familiären Beziehungen, die Arbeit und die soziale Dynamik beeinträchtigt. Die Auswirkung von MS auf die Lebensqualität kann durch zahlreiche krankheitsbezogene Faktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel der Behinderungsgrad oder der MS-Typ und individuelle Faktoren wie soziale Unterstützung, Bildung, Alter oder Beschäftigung [63]. Besonders belastend sind dabei neurologische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen und Fatigue [64]. Eine von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) durchgeführte Studie zeigt, dass „unsichtbare

Symptome“ einen großen Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit von MS-Patienten und -Patientinnen haben: etwa 80 % der Patienten und Patientinnen berichten von einer eingeschränkten Arbeitsproduktivität, wobei als am stärksten belastende Symptome Fatigue (63 %) und Schwierigkeiten beim Denken (38 %) genannt wurden [49]. Dadurch können einige Patienten und Patientinnen nur in einem geringeren Umfang am Arbeitsleben teilnehmen. Bereits 18,5 % der deutschen Patienten und Patientinnen mit milder Erkrankung (EDSS 0 – 3) gaben an, eine Erwerbsunfähigkeitsrente zu erhalten [49].

Nicht nur für MS-Patienten und -Patientinnen ist die Erkrankung belastend, auch bei Angehörigen und pflegenden Personen kommt es zu merkbaren Einschnitten in der Lebensqualität. So kann die MS-Erkrankung bei Betroffenen zu schwerwiegenden Belastungen des emotionalen Gleichgewichts führen und von den Familienmitgliedern eine andauernde Anpassung durch das Fortschreiten der Erkrankung erfordern.

Prognose

Das Hauptmanifestationsalter liegt um das 30. Lebensjahr, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer [3-5]. MS-Patienten und -Patientinnen haben eine reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung. Leray et al. (2015) geben eine Übersicht über zahlreiche Studien aus den vergangenen 20 Jahren und berichten, dass nach Diagnose einer MS die Lebenserwartung zwischen 24 und 45 Jahren liegt, wobei jüngere Studien längere Überlebenszeiten angeben [65]. Das durchschnittliche Sterbealter der MS-Patienten und -Patientinnen beträgt $68 \pm 14,3$ Jahre und ist damit 8 Jahre niedriger als in der Gesamtbevölkerung ($76 \pm 14,1$ Jahre) [66].

Obwohl in den letzten Jahrzehnten wesentliche, bei der Entstehung der MS relevante Faktoren identifiziert werden konnten, steht die vollständige Pathogenese der Erkrankung bislang aus. Neben der Krankheitsaktivität gibt es weitere Faktoren, die den Krankheitsverlauf von MS beeinflussen. Diese sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Prognosefaktoren für den MS-Krankheitsverlauf

Prognostisch eher günstige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - monosymptomatischer Beginn - nur sensible Symptome - kurze Dauer der Schübe - gute Rückbildung der Schübe - erhaltene Gehfähigkeit - Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr
Prognostisch eher ungünstige Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - polysymptomatischer Beginn - früh motorische und zerebelläre Symptome - lang dauernde Schübe - schlechte Rückbildung der Schübe - initial zahlreiche Läsionen in der MRT - früh pathologische SEP und MEP
MEP: motorisch evozierte Potenziale; MRT: Magnetresonanztomographie; SEP: somatosensibel evozierte Potenziale Quelle: [23]	

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für DRF [67].

DRF ist zugelassen für die

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“

und beinhaltet daher laut G-BA die Zielpopulation

„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.

Biogen weist darauf hin, dass DRF bei therapienaiven Patienten und Patientinnen mit einer hochaktiven RRMS gemäß der aktuellen Sk2-Leitlinien ist (siehe 3.1.2).

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.

Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, soweit möglich, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen so gut wie möglich zu erhalten.

Dabei ist es wichtig, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden [23], da zum einen im frühen Erkrankungsverlauf Schubraten und damit die Entzündungsaktivität generell meist höher als in späteren Phasen sind [68] und zudem mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität scheinbar abnimmt [26]. Je früher deshalb Häufigkeit und Schwere von Schüben reduziert werden, desto positiver kann der Krankheitsverlauf vermutlich beeinflusst werden. Je besser die Entzündungsaktivität reduziert wird, umso eher kann ein Axonverlust verlangsamt werden. Der Wirkungsgrad von antientzündlich wirkenden DMT ist in dieser frühen Phase von hoher Bedeutung.

Zur Beurteilung der Zielerreichung dienen bekannte Parameter, wie Schubaktivität und Schubfrequenz, Behinderungsprogression und radiologisch messbare Krankheitsaktivität (MRT-Parameter). Ebenso sollen die Belastungen durch die Therapie so gering wie möglich gehalten werden [69].

Es gibt verschiedene Strategien zur Behandlung der RRMS:

- a) die verlaufsmodifizierenden Behandlungen mit Immuntherapeutika (DMT), die Einfluss auf die Häufigkeit der Schübe sowie das Fortschreiten der Behinderung nehmen,
- b) die Akuttherapie für die Behandlung des akuten Schubs und
- c) die symptomatische Therapie, die die Sekundärsymptomatik, wie beispielsweise Spasmen, neuralgische Schmerzen oder Blasenprobleme, mildert oder die Gehfähigkeit verbessert.

DMT sollen nach patientenindividueller Nutzen-Risiko-Abwägung so eingesetzt werden, dass die Krankheitsaktivität von Beginn der Behandlung an optimal kontrolliert wird. Zudem sollen individuelle Ziele des Patienten und der Patientinnen, wie die Verbesserung der Lebensqualität, die Reduktion therapiebedingter Belastungen und der Erhalt der Arbeits- und Konzentrationsfähigkeit bei der Wahl der DMT berücksichtigt werden.

Verfügbare Behandlungsoptionen

Nach aktueller Leitlinienempfehlung (S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“) sollen alle MS-Patienten und -Patientinnen mit Immuntherapeutika behandelt werden, die an die Aktivität der Erkrankung angepasst werden sollen („Treat to target“) [26].

Die S2k-Leitlinie nimmt eine Einteilung der Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien vor, die sich an der Schubratenreduktionen basierend auf den Daten

der Zulassungsstudien der Wirkstoffe orientiert (Abbildung 3-2) [26]. Für das vorliegende Dossier ist die Wirksamkeitskategorie 1 relevant.

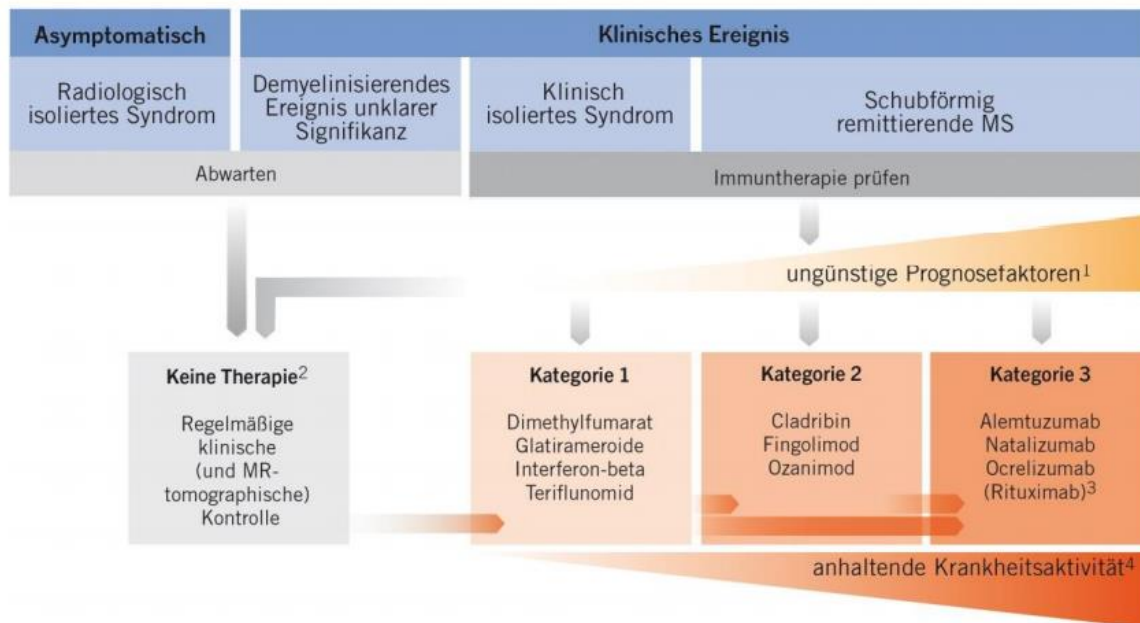


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus bei Erstinstellung und Eskalation der MS

Quelle: [26], Copyright: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Die Wirkstoffe der Kategorie 1 werden zur MS-Therapie eingesetzt, wenn es sich wahrscheinlich nicht um einen hochaktiven Verlauf handelt, Wirkstoffe der Kategorien 2 und 3 können bei therapienaiven MS-Patienten und -Patientinnen angewendet werden, wenn es wahrscheinlich ist, dass es sich um einen hochaktiven Verlauf handelt.

Zur Wirksamkeitskategorie 1 gehören die Wirkstoffe Interferon beta (IFN β) einschließlich Peginterferon (PEG-INF), DMF, Glatirameracetat (GA) und Teriflunomid [26]. Der Wirkmechanismus von DRF basiert auf dem gleichen Metaboliten Monomethylfumarat wie DMF: aufgrund der bioäquivalenten Exposition gegenüber MMF von DMF und DRF, kann davon ausgegangen werden, dass auch DRF der Wirkstoffkategorie 1 zuzuordnen ist. Therapien mit den Wirkstoffen IFN β und GA werden aufgrund der Evidenzlage als gleichrangig hinsichtlich ihres Anwendungsgebietes betrachtet [23; 70]. Die rekombinanten IFN β -Präparate und GA sind neben der Behandlung der schubförmigen MS auch bei Patienten und Patientinnen mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis zugelassen, wenn ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS besteht [23].

Limitationen der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen

Im Rahmen der MS-Therapie werden Therapieabbruchraten berichtet, von denen die meisten Abbrüche innerhalb der ersten 24 Monate auftreten. Einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch sind die mangelnde Wirksamkeit der Therapie oder Nebenwirkungen.

- Unter einer IFN-Therapie kommt es häufig zu grippeähnlichen Symptomen. Am häufigsten treten Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Zudem können Episoden von erhöhtem Muskeltonus und/oder starker Muskelschwäche auftreten, die willkürliche Bewegungen verhindern. Es können auch vorübergehend neurologische Symptome auftreten, die einem Schub ähneln, sowie psychiatrische Nebenwirkungen [71-74]. Im vorgelegten gematchten indirekten Vergleich hat DRF gegenüber dem IFN-Vertreter IFN β -1a teilweise signifikante Vorteile, mindestens aber numerische Vorteile in den Therapiezielen der Morbidität und Sicherheit zeigen können (siehe Modul 4A).
- Bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen kommt es häufig zu Hautreaktionen (z. B. „Flush“, vorübergehendes Erröten der Haut), gastrointestinalen (GI) Ereignissen (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch) und Lymphopenie [67]. Im Rahmen der Studie EVOVLE-MS-2 hat DRF Überlegenheit gegenüber DMF hinsichtlich der GI-Verträglichkeit gezeigt mit statistisch signifikanten Unterschieden für die Symptome des oberen GI-Trakts, der Abbruchraten sowie der Lebensqualität aufgrund von GI-Ereignissen (siehe Modul 4A) [75]. Patienten und Patientinnen, die mit DRF behandelt wurden, berichten zudem von weniger Fehltagen und von einer höheren Arbeitsproduktivität. Zudem kann DRF unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden [76].
- Unter einer Therapie mit Teriflunomid (derzeit einzige andere orale Applikation) sind die häufigsten Nebenwirkungen Haarausfall (Alopezie), erhöhte Leberwerte sowie gastrointestinale Beschwerden. Außerdem ist Teriflunomid aufgrund seines teratogenen Potenzials bei Kinderwunsch kontraindiziert. In einer aktiv kontrollierten Studie konnte gegenüber IFN β -1a s. c. kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit gezeigt werden [77]. Direkte Vergleiche gegenüber DRF oder DMF liegen nicht vor.

Weitere Gründe für eine suboptimale Adhärenz können sich auch auf die Art der Applikation beziehen und umfassen u. a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit [78-80]. Studien zu Patientenpräferenzen konnten zeigen, dass Patienten und Patientinnen die orale Darreichungsform deutlich bevorzugen [81; 82].

Mit DRF steht Patientinnen und Patienten mit RRMS nun eine neue, effektive Substanz mit gegenüber IFN β -1a patientenrelevant verbessertem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie gegenüber DMF patientenrelevant optimiertem GI-Verträglichkeits-Profil zur Verfügung. DRF deckt als orale Applikation zudem den Bedarf einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation.

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 der Multiplen Sklerose

Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [26] erkranken jedes Jahr zwischen 16 und 18 pro 100 000 Versicherten neu an Multipler Sklerose. Die Leitlinienautoren berufen sich dabei auf die Publikationen von Holstiege *et al.* (2017) und Daltrozzo *et al.* (2018) [83; 84]. Bei der Studie von Holstiege *et al.* handelt es sich um eine populationsbasierte deutschlandweite Studie mit Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter in der vertragsärztlichen Versorgung durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Daltrozzo *et al.* untersuchten hingegen Datensätze von 2006 bis 2015 von mehr als 10 Millionen Versicherten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern.

Prävalenz der Multiplen Sklerose

Die Herleitung der Prävalenz der MS erfolgt analog zu bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der MS [85-88]. Hierzu werden aktuelle Daten zu MS-Erkrankten in der gesetzlichen Versicherung des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS, vormals Bundesversicherungsamt) herangezogen. Basis hierfür ist der morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA), bei dem die MS sowie weitere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ (HMG072) und „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ (HMG234) erfasst werden [89]. Für die Bestimmung der Gesamtprävalenz der MS in Deutschland werden beide HMG gemeinsam betrachtet, wobei eine Dauermedikation vorliegt, wenn eine krankheitsmodifizierende Therapie im Berichtsjahr für mindestens 183 Tage erfasst wurde. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen Berichte zum Jahresausgleich bis zum Jahr 2019 vor [90]. Laut dem Bericht zum Jahresausgleich im Jahr 2019 wurden 49 504 544 Versicherungstage (VT) in der Risikogruppe HMG072 und 43 398 542 VT in der Risikogruppe HMG234 erfasst. Umgerechnet auf ein Jahr mit 365 Tagen ergibt dies 135 629 bzw. 118 901 Patienten und Patientinnen in den einzelnen Risikogruppen und insgesamt 254 530 Patienten und Patientinnen mit MS und anderen demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Laut dem Modul 3 der Nutzenbewertung zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 gibt das Bundesversicherungsamt auf Anfrage durch Sanofi-Aventis einen Anteil von 96 % MS-Patienten und -Patientinnen an der Gesamtheit der Patienten und Patientinnen in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 an [87]. Basierend auf diesem Prozentsatz ergibt sich eine Prävalenz der MS in Deutschland von **244 349** gesetzlich krankenversicherten Patienten und Patientinnen.

Tabelle 3-4: Herleitung der Prävalenz der MS in Deutschland basierend auf den Daten des Morbi-RSA

	Versicherungstage	Anzahl Patienten
HMG072 (2019)	49 504 544	135 629
HMG234 (2019)	43 398 542	118 901
Summe Patienten in HMG072 und HMG234 (2019)		254 530
Patienten mit Multipler Sklerose in HMG072 und HMG234 (Anteil 96 %) in der gesetzlichen Krankenversicherung		244 349
HMG: hierarchisierte Morbiditätsgruppen; Morbi-RSA: morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das Erkrankungsalter bei MS liegt im Mittel zwischen 20 und 40 Jahren [26]. Zwar können auch jüngere oder ältere Personen an der MS erkranken, dies ist jedoch im Vergleich zum mittleren Erkrankungsalter selten [91].

Frauen sind von der RRMS mit einem Verhältnis von ca. 3:1 signifikant häufiger betroffen als Männer; die Ursache hierfür ist jedoch unbekannt [83].

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.

Im Rahmen des Morbi-RSA werden jährlich Daten zu gesetzlich versicherten Patienten und Patientinnen mit bestimmten Erkrankungen – darunter auch MS – erhoben. Auf Grundlage dieser Datenerhebungen leitet die Celgene GmbH im Modul 3 zur Nutzenbewertung von Ozanimod einen leichten Anstieg der MS-Prävalenz in Deutschland ab [85]. Um den leichten Anstieg zu erklären, kommen verschiedene Faktoren in Betracht [91]:

- Verbesserte Methoden zur Diagnosestellung und damit frühzeitigere Diagnose
- Höhere Aufmerksamkeit von diagnostizierenden Ärzten in Bezug auf MS
- Höhere Lebenserwartung durch moderne Therapieoptionen.

Die Frage, ob die genannten Faktoren somit lediglich zu erhöhten Diagnosestellungen führen oder ob eine tatsächliche Erhöhung der MS-Prävalenz vorliegt, kann nicht abschließend und valide beantwortet werden. Daher wird in Einklang mit aktuellen vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der MS von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den kommenden 5 Jahren ausgegangen [85; 86].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Diroximelfumarat (Vumerity™)	180 286 – 205 666	158 291 – 180 574
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Herleitung der Zielpopulation von DRF wurde ein mehrstufiges Verfahren angewandt. Zunächst wurde die Gesamtheit der Patienten und Patientinnen in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 des Morbi-RSA ermittelt (1). Anschließend wurde der Anteil von Patienten und Patientinnen mit MS an dieser Gesamtheit bestimmt (2). Da DRF für die Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen zugelassen ist, wurde im nächsten Schritt der Anteil von volljährigen Patienten und Patientinnen ermittelt (3). Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, lässt sich die MS in verschiedene Verlaufsformen unterscheiden. Dabei ist DRF zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit RRMS zugelassen, sodass im nächsten Schritt der Anteil von RRMS-Patienten und -Patientinnen an der Gesamtheit der MS bestimmt wird (4). Zusätzlich lässt sich die MS in Abhängigkeit von (Vor)-Behandlung und Krankheitsaktivität einteilen. Das Anwendungsgebiet für DRF lautet gemäß Fachinformation „Behandlung von erwachsenen

Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“ [76]. Der G-BA hat im Rahmen der Festlegung der zVT [70] die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation als

„Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“

definiert. Dementsprechend werden in einem weiteren Schritt diejenigen Patienten und Patientinnen ermittelt, die der Definition des G-BA entsprechen, wobei hierunter das gesamte Anwendungsgebiet verstanden wird (siehe 3.1.2) (5).

Da es sich bei den Daten des Morbi-RSA um Patienten und Patientinnen der gesetzlichen Krankenversicherung handelt, werden in einem letzten Schritt alle Patienten und Patientinnenentsprechend ihres Versicherungsstatus ermittelt (6). Die Herleitung der Zielpopulation inklusive aller Teilberechnungen findet sich in Tabelle 3-6.

Bei der Berechnung von Patientenzahlen wurde in allen Schritten bis zur nächsten vollen Zahl aufgerundet. Da ein Bericht zum Jahresausgleich des Morbi-RSA bisher nur bis zum Jahr 2019 vorliegt, wurden zur Vereinheitlichung auch Daten zur Gesamtbevölkerung in Deutschland und zum Anteil der gesetzlich Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2019 verwendet.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation von DRF

Schritt		Anzahl (n)	Anteil (%)
1	Versicherte in Risikogruppe HMG072 (2019) [90] (49 504 544 Versicherungstage / 365 Tage)	135 629	
	Versicherte in Risikogruppe HMG234 (2019) [90] (43 398 542 Versicherungstage / 365 Tage)	118 901	
	Summe Patienten und Patientinnen in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 (2019)	254 530	
2	Anteil Patienten und Patientinnen mit MS in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 (2019) [87]		96,0
	Anzahl Patienten und Patientinnen mit MS in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 (2019)	244 349	
3	Anteil erwachsener Patienten und Patientinnen an der Gesamtzahl der MS-Fälle (untere Grenze) [92]		95,0
	Anteil erwachsener Patienten und Patientinnen an der Gesamtzahl der MS-Fälle (obere Grenze) [92]		97,0
	Anzahl erwachsener Patienten und Patientinnen mit MS (untere Grenze)	232 132	
	Anzahl erwachsener Patienten und Patientinnen mit MS (obere Grenze)	237 019	
4	Anteil Patienten und Patientinnen mit RRMS an der Gesamtzahl der erwachsenen MS-Fälle (untere		74,2

Schritt		Anzahl (n)	Anteil (%)
	Grenze) [93]		
	Anteil Patienten und Patientinnen mit RRMS an der Gesamtzahl der erwachsenen MS-Fälle (obere Grenze) [85]		82,9
	Anzahl erwachsener Patienten und Patientinnen mit RRMS (untere Grenze)	172 242	
	Anzahl erwachsener Patienten und Patientinnen mit RRMS (obere Grenze)	196 489	
5	Anteil Patienten und Patientinnen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist [85]		91,9
	Anzahl Patienten und Patientinnen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist (untere Grenze)	158 291	
	Anzahl Patienten und Patientinnen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist (obere Grenze)	180 574	
6	Bevölkerung Deutschland gesamt (2019) [94]	83 166 711	
	GKV-Versicherte gesamt (2019) [95]	73 052 555	87,8
	Patienten und Patientinnen Gesamtbevölkerung (GKV und PV; untere Grenze)	180 286	
	Patienten und Patientinnen Gesamtbevölkerung (GKV und PV; obere Grenze)	205 666	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: Multiple Sklerose; PV: private Krankenversicherung; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose Berechnungsschritte siehe auch in Quelle: [96]			

Schritt 1

Zur Bestimmung der Patienten und Patientinnen in den HMG „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ (HMG072) und „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ (HMG234) wurden die für 2019 angegebenen Versicherungstage (HMG072 = 49 504 544 und HMG234 = 43 398 542) [90] durch 365 (Anzahl der Tage in einem Jahr) geteilt und anschließend addiert. Dieses Vorgehen ergibt 135 629 bzw. 118 901 Patienten und Patientinnen in den jeweiligen Risikogruppen und insgesamt 254 530 Patienten und Patientinnen mit MS und anderen demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Schritt 2

Da die HMG072 und HMG234 neben MS-Patienten und -Patientinnen auch Patienten und Patientinnen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems beinhalten, wird in Schritt 2 die Anzahl der MS-Patienten und -Patientinnen innerhalb dieser Gruppen ermittelt. Dazu wird eine Anfrage durch Sanofi-Aventis an das Bundesversicherungsamt herangezogen, welches den Anteil der MS-Patienten und -Patientinnen an der Gesamtheit der Patienten und Patientinnen in HMG072 und HMG234 mit 96 % angibt [87]. Basierend auf diesem Prozentsatz ergeben sich 244 349 gesetzlich krankenversicherte MS-Patienten und -Patientinnen in Deutschland.

Schritt 3

In Schritt 3 wird der Anteil erwachsener Patienten und Patientinnen an der Gesamtheit der MS-Patienten und -Patientinnen in Deutschland ermittelt. Dazu wird die Publikation von Stark *et al.* aus dem Jahr 2009 herangezogen, die einen Anteil von 3 – 5 % der MS-Fälle für Kinder und Jugendliche vor dem 16. Geburtstag angibt. Da in diesem Prozentsatz Patienten und Patientinnen zwischen dem 16. und dem 18. Lebensjahr nicht erfasst sind, ist die Angabe mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird in diesem sowie in den nachfolgenden Schritten zur Herleitung der Zielpopulation von DRF in Deutschland eine Spanne zur Ermittlung der Ober- bzw. Untergrenze gebildet. Daraus ergibt sich eine Untergrenze von 232 132 erwachsenen MS-Patienten und -Patientinnen (95 %) und eine Obergrenze von 237 019 erwachsenen MS-Patienten und -Patientinnen (97 %) in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland.

Schritt 4

Um den Anteil erwachsener Patienten und Patientinnen mit einer RRMS an der Gesamtheit aller MS-Patienten und -Patientinnen zu ermitteln, wird zum einen die Publikation von Flachenecker *et al.* aus dem Jahr 2020 herangezogen, die auf Basis von Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der DMSG einen Anteil von 74,2 % RRMS-Patienten und -Patientinnen an der Gesamtheit aller MS-Patienten und -Patientinnen in Deutschland angibt [93]. Des Weiteren wird eine von Celgene beauftragte Analyse des NeuroTransData (NTD)-Registers durch die NTD GmbH im Rahmen der Nutzenbewertung zu Ozanimod herangezogen [85], die einen RRMS-Anteil von 82,9 % zum Stichtag 31.12.2018 ergab. Die aktuelle Ausgabe der Reihe „Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.“ von 2020 gibt einen Anteil von 74,8 % für die RRMS an [97]. Somit ergibt sich eine zweite Spanne für den Anteil der RRMS an der MS in Deutschland mit einer Untergrenze von 74,2 % und einer Obergrenze von 82,9 %. Diese Spanne wird gemeinsam mit der Spanne für erwachsene MS-Patienten und -Patientinnen zu einer absoluten Unter- bzw. Obergrenze kombiniert, in dem die Untergrenze des RRMS-Anteils auf die Untergrenze der erwachsenen Patienten und Patientinnen aus Schritt 3 und die Obergrenze des RRMS-Anteils auf die Obergrenze der erwachsenen Patienten und Patientinnen aus Schritt 3 angewendet wird. Daraus ergibt sich eine Spanne von 172 242 bis 196 489 erwachsener RRMS-Patienten und -Patientinnen in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland.

Schritt 5

Um den Anteil von MS-Patienten und -Patientinnen gemäß der vom G-BA definierten Zielpopulation zu bestimmen, d.h. Patienten und Patientinnen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden und keine hochaktive Krankheit aufweisen, wird näherungsweise die durch Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers aus der Nutzenbewertung von Ozanimod herangezogen [85]. Laut dieser Analysen liegt bei 91,9 % der RRMS-Patienten und -Patientinnen entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor oder die Patienten und Patientinnen weisen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf, wobei der ermittelte Anteil mit Unsicherheit behaftet ist, da er zum einen therapienaive Patientinnen und Patienten mit hochaktiver RRMS enthalten kann, für die DRF nicht empfohlen ist und da zum anderen derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert [98]. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich unterschiedliche Anteilswerte ergeben. Der ermittelte Anteil von 91,9 % für diese Patientengruppe ist daher insgesamt eher überschätzt. Da keine weiteren belastbaren Daten, die alle Unsicherheiten valide adressieren, zur Verfügung stehen, wird der Anteil von 91,9 % unverändert übernommen in der Annahme, dass die in Schritt 3 und Schritt 4 jeweils eingeführten Spannen die erwähnten Unsicherheiten umschließen. Gemäß diesem Vorgehen ergibt sich eine Spanne von 158 291 bis 180 574 gesetzlich-versicherter, erwachsener RRMS-Patienten und -Patientinnen in Deutschland, für die eine krankheitsmodifizierende Therapie mit DRF in der Zielpopulation des G-BA infrage kommt.

Schritt 6

Um die Gesamtzahl der erwachsenen RRMS-Patienten und -Patientinnen der Zielpopulation in Deutschland zu ermitteln, wurde der prozentuale Anteil der gesetzlich versicherten Personen in Deutschland berechnet. Hierzu wurde die Gesamtbevölkerung gemäß dem Statistischen Bundesamt (Destatis) im Jahr 2019 (83 166 711), sowie die Anzahl der gesetzlich versicherten Personen gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2019 (73 052 555) verwendet und ein daraus resultierender Prozentsatz von 87,8 % bestimmt. Ausgehend von den Berechnungen aus Schritt 5 ergibt sich eine Spanne von 180 286 bis 205 666 erwachsene RRMS-Patienten und -Patientinnen in Deutschland in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Diroximelfumarat (Vumerity™)	Erwachsene mit RRMS: Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist*	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	158 291 – 180 574
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Gemäß der Darstellung in Modul 4 dieser Nutzbewertung profitieren alle von der vom G-BA definierten Patientengruppe umfassten Patienten und Patientinnen gleichermaßen von einer Therapie mit DRF.

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 zur Herleitung der Zielpopulationen verwendeten Quellen umfassen die Dossiers zur Nutzenbewertung von Teriflunomid, Ocrelizumab, Ozanimod und Ponesimod sowie die jeweils korrespondierenden Nutzenbewertungen des IQWiG und die in den jeweiligen Dokumenten zitierten Quellen.

Daten zur Gesamtbevölkerung stammen aus der Datenbank Genesis Online des Statistischen Bundesamtes. Daten zur Anzahl der Personen in den gesetzlichen Krankenkassen stammen vom Bundesministerium für Gesundheit. Daten im Zusammenhang mit dem Morbi-RSA stammen vom Bundesamt für Soziale Sicherung.

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. Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S. & Rocca, M. A. 2018. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 43.
2. Dobson, R. & Giovannoni, G. 2019. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26, 27-40.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) [3. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose.
4. Hartung, H. P., Haas, J., Meergans, M., Tracik, F. & Ortler, S. 2013. Interferon-beta1b in der Multiple-Sklerose-Therapie : Mehr als 20 Jahre klinische Erfahrung. *Der Nervenarzt*, 84, 679-704.
5. Koch-Henriksen, N. & Sørensen, P. S. 2010. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet Neurology*, 9, 520-32.
6. Esposito, F., Guaschino, C., Sorosina, M., Clarelli, F., Ferre, L., Mascia, E., Santoro, S., Pagnesi, M., Radaelli, M., Colombo, B., Moiola, L., Rodegher, M., Stupka, E., Martinelli, V., Comi, G. & Martinelli Boneschi, F. 2015. Impact of MS genetic loci on familial aggregation, clinical phenotype, and disease prediction. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2, e129.
7. Gianfrancesco, M. A., Stridh, P., Shao, X., Rhead, B., Graves, J. S., Chitnis, T., Waldman, A., Lotze, T., Schreiner, T., Belman, A., Greenberg, B., Weinstock-Guttman, B., Aen, G., Tillema, J. M., Hart, J., Caillier, S., Ness, J., Harris, Y., Rubin, J., Candee, M., Krupp, L., Gorman, M., Benson, L., Rodriguez, M., Mar, S., Kahn, I., Rose, J., Roalstad, S., Casper, T. C., Shen, L., Quach, H., Quach, D., Hillert, J., Hedstrom, A., Olsson, T., Kockum, I., Alfredsson, L., Schaefer, C., Barcellos, L. F. & Waubant, E. 2018. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24, 1825-34.
8. Hanwell, H. E. & Banwell, B. 2011. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1812, 202-12.
9. Manouchehrinia, A., Tench, C. R., Maxted, J., Bibani, R. H., Britton, J. & Constantinescu, C. S. 2013. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*, 136, 2298-304.
10. Paz-Ballesteros, W. C., Monterrubio-Flores, E. A., de Jesús Flores-Rivera, J., Corona-Vázquez, T. & Hernández-Girón, C. 2017. Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: disability progression. *Archives of medical research*, 48, 113-20.

11. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
12. Sellner, J., Kraus, J., Awad, A., Milo, R., Hemmer, B. & Stüve, O. 2011. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmunity reviews*, 10, 495-502.
13. Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., O'Mahony, J., Magalhaes, S., Hanwell, H., Vieth, R., Tellier, R., Vincent, T., Disanto, G., Ebers, G., Wambara, K., Connolly, M. B., Yager, J., Mah, J. K., Booth, F., Sebire, G., Callen, D., Meaney, B., Dilenge, M.-E., Lortie, A., Pohl, D., Doja, A., Venketaswaran, S., Levin, S., MacDonald, E. A., Meek, D., Wood, E., Lowry, N., Buckley, D., Yim, C., Awuku, M., Cooper, P., Grand'Maison, F., Baird, J. B., Bhan, V. & Marrie, R. A. 2011. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*, 10, 436-45.
14. Zuvich, R., McCauley, J., Pericak-Vance, M. & Haines, J. 2009. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Seminars in immunology*; , 21(6):328-33.
15. Amato, M. P., Derfuss, T., Hemmer, B., Liblau, R., Montalban, X., Soelberg Sørensen, P., Miller, D. H. & Group, E. F. W. 2018. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*, 24, 590-603.
16. Tullman, M. J. 2013. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 19, S15-20.
17. Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M.-E., De Courten, M., Matsoukas, J. & Apostolopoulos, V. 2017. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain sciences*, 7, 78.
18. Popescu, B. F. G., Pirko, I. & Lucchinetti, C. F. 2013. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 901.
19. Corral, M. A. P., Govindarajan, S. T., Stefancin, P., Bangiyev, L., Coyle, P. K. & Duong, T. Q. 2019. Characterization of gray-matter multiple sclerosis lesions using double inversion recovery, diffusion, contrast-enhanced, and volumetric MRI. *Multiple sclerosis and related disorders*, 31, 74-81.
20. Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Havrdova, E. & Zivadinov, R. 2018. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: a 10-year source-based morphometry study. *NeuroImage: Clinical*, 17, 444-51.
21. Calabrese, M., Poretto, V., Favaretto, A., Alessio, S., Bernardi, V., Romualdi, C., Rinaldi, F., Perini, P. & Gallo, P. 2012. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*, 135, 2952-61.

22. Eshaghi, A., Prados, F., Brownlee, W. J., Altmann, D. R., Tur, C., Cardoso, M. J., De Angelis, F., van de Pavert, S. H., Cawley, N. & De Stefano, N. 2018. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 83, 210-22.
23. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener, H. C. (ed.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.
24. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E. & Polman, C. H. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278-86.
25. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M. & Freedman, M. S. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17, 162-73.
26. Hemmer B. et al. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. *S2k-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.
27. The Multiple Sclerosis International Federation 2020. Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
28. Ghasemi, N., Razavi, S. & Nikzad, E. 2017. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19, 1.
29. Kantarci, O. H., Zeydan, B., Atkinson, E. J., Conway, B. L., Castrillo-Viguera, C. & Rodriguez, M. 2020. Relapse recovery: The forgotten variable in multiple sclerosis clinical trials. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7.
30. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) 2013. Atlas of MS 2013. Mapping Multiple Sclerosis Around The World.
31. Freedman, M. S. & Rush, C. A. 2016. Severe, highly active, or aggressive multiple sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22, 761-84.
32. Confavreux, C. & Vukusic, S. 2014. The clinical course of multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 122, 343-69.
33. Doshi, A. & Chataway, J. 2017. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 17, 530.
34. Kaunzner, U. W. & Gauthier, S. A. 2017. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*, 10, 247-61.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose - Berichtsplan A20-60 (Version 2.1).
36. Wiendl, H., Gold, R., Berger, T., Derfuss, T., Linker, R., Mäurer, M., Stangel, M., Aktas, O., Baum, K. & Berghoff, M. 2021. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). *Der Nervenarzt*, 92, 773-801.
37. Ellenberger, D., Flachenecker, P., Fneish, F., Frahm, N., Hellwig, K., Paul, F., Stahmann, A., Warnke, C., Rommer, P. S. & Zettl, U. K. 2020. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain : a journal of neurology*, 143, e97-e.
38. Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., Polman, C. H., Stevenson, V. L. & McDonald, W. I. 2000. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of neurology*, 47, 831-5.
39. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
40. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W. & Kohlmann, T. 2014. 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*, 14, 1-10.
41. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.
42. Achiron, A., Sarova-Pinhas, I., Magalashvili, D., Stern, Y., Gal, A., Dolev, M., Menascu, S., Harari, G. & Gurevich, M. 2019. Residual disability after severe relapse in people with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapy. *Multiple Sclerosis Journal*, 25, 1746-53.
43. Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. & Ebers, G. C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, 112 (Pt 6), 1419-28.
44. Prosperini, L., Gallo, V., Petsas, N., Borriello, G. & Pozzilli, C. 2009. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 16, 1202-9.
45. Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T. & Adeleine, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.

46. Alroughani, R. & Boyko, A. 2018. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.*, 18, 27.
47. Khan, F., Amatya, B. & Galea, M. 2014. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol*, 5, 177.
48. von Bismarck, O., Dankowski, T., Ambrosius, B., Hessler, N., Antony, G., Ziegler, A., Hoshi, M.-M., Aly, L., Luessi, F. & Groppa, S. 2018. Treatment choices and neuropsychological symptoms of a large cohort of early MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 5.
49. Flachenecker, P., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Gannedahl, M. & Platform, E. M. S. 2017. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 78-90.
50. Costa, D. C., Sá, M. J. & Calheiros, J. M. 2012. The effect of social support on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70, 108-13.
51. McCabew, M. P. & De Judicibus, M. 2005. The effects of economic disadvantage on psychological well-being and quality of life among people with multiple sclerosis. *Journal of health psychology*, 10, 163-73.
52. Costa, D. C., Sá, M. J. M. & Calheiros, J. M. 2013. Social characteristics and quality of life of Portuguese multiple sclerosis patients. *Neurology and therapy*, 2, 43-56.
53. Pack, T. G., Szirony, G. M., Kushner, J. D. & Bellaw, J. R. 2014. Quality of life and employment in persons with multiple sclerosis. *Work*, 49, 281-7.
54. Moore, P., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., Wardle, M. & Robertson, N. P. 2013. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 1647-54.
55. Glanz, B. I., Dégano, I. R., Rintell, D. J., Chitnis, T., Weiner, H. L. & Healy, B. C. 2012. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value in Health*, 15, 1029-35.
56. Raggi, A., Covelli, V., Schiavolin, S., Scaratti, C., Leonardi, M. & Willems, M. 2016. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disability and rehabilitation*, 38, 936-44.
57. Jones, E., Pike, J., Marshall, T. & Ye, X. 2016. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC health services research*, 16, 1-9.
58. Kobelt, G., Eriksson, J., Phillips, G. & Berg, J. 2017. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 4-16.

59. Marrie, R. A. 2017. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nature Reviews Neurology*, 13, 375-82.
60. Marrie, R., Patten, S., Tremlett, H., Wolfson, C., Warren, S., Svenson, L., Jette, N. & Fisk, J. 2016. CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*, 86, 1279-86.
61. Boeschoten, R. E., Braamse, A. M., Beekman, A. T., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J. & Uitdehaag, B. M. 2017. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 372, 331-41.
62. Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*, 18, 7-15.
63. Gil-González, I., Martín-Rodríguez, A., Conrad, R. & Pérez-San-Gregorio, M. Á. 2020. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ open*, 10, e041249.
64. Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M. & Langdon, D. 2017. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate medical journal*, 93, 143-7.
65. Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., de Seze, J., Zephir, H., Defer, G., Lebrun-Frenay, C., Moreau, T., Clavelou, P., Pelletier, J., Berger, E., Cabre, P., Camdessanche, J. P., Kalson-Ray, S., Confavreux, C. & Edan, G. 2015. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS one*, 10, e0132033.
66. Dippel, F.-W., Mäurer, M., Schinzel, S., Müller-Bohn, T. & Larisch, K. 2015. Krankenversicherungsdaten bestätigen hohe Prävalenz der Multiplen Sklerose. *Aktuelle Neurologie*, 42, 191-6.
67. Biogen Netherlands B.V. 2020. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg (Stand: November 2020) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
68. Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. & Devonshire, V. 2008. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 1368-74.
69. Gold, R., Hartung, H. P., Stangel, M., Wiendl, H. & Zipp, F. 2012. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Akt Neurol*, 39, 342-50.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-133 Diroximelfumarat.

71. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation AVONEX™ 30 Mikrogramm (Stand: September 2019).
72. Bayer AG. 2020. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml (Stand: Oktober 2020).
73. Biogen Netherlands B.V. 2020. Fachinformation Plegridy™ 63/94/125 Mikrogramm (Stand: Dezember 2020).
74. Merck Europe B.V. 2020. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm (Stand: Dezember 2020).
75. Wundes, A., Wray, S., Gold, R., Singer, B. A., Jasinska, E., Ziemssen, T., de Seze, J., Repovic, P., Chen, H. & Hanna, J. 2021. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord*, 14, 1756286421993999.
76. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).
77. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2021. Fachinformation AUBAGIO® 7 mg und 14 mg Filmpillen (Stand: Juli 2021).
78. Rinon, A., Buch, M., Holley, D. & Verdun, E. 2011. The MS Choices Survey: findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Patient preference and adherence*, 5, 629-43.
79. Kern, S., Reichmann, H. & Ziemssen, T. 2008. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 79, 877-8, 80-2, 84-6 passim.
80. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M. & Kieseier, B. C. 2011. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 69-77.
81. Plosker, G. L. 2011. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 25, 67-88.
82. Gustavsson, A., Karampampa, K., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Patient Preferences for Multiple Sclerosis treatments: TRIBUNE STUDY. *26th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers*. San Diego, California: Delaware Media Group.
83. Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B. & Bätzing, J. 2017. Epidemiologie der Multiplen Sklerose—eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland*.

84. Daltrozzo, T., Hapfelmeier, A., Donnachie, E., Schneider, A. & Hemmer, B. 2018. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol*, 9, 871.
85. Celgene GmbH 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia[®]) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf.
86. Roche Pharma AG 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocrelizumab (OCREVUS[®]) - Modul 3A https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf.
87. sanofi-aventis groupe 2013. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (AUBAGIO[®]) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
88. Janssen-Cilag GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ponesimod (Ponvory[®]) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4860/21_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf.
89. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) 2020. 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. https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip.
90. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) 2020. Jahresausgleichbescheid 2019 - Risikogruppenanteile
91. Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H., Köhler, W. & Zettl, U. 2017. *Multiple Sklerose*, Elsevier Health Sciences.
92. Stark, W. & Gärtner, J. 2009. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 157, 67-80.
93. Flachenecker, P., Eichstädt, K., Berger, K., Ellenberger, D., Friede, T., Haas, J., Kleinschnitz, C., Pöhlau, D., Rienhoff, O., Stahmann, A. & Zettl, U. K. 2020. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 88, 436-50.
94. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
96. Biogen GmbH 2021. Berechnungsschritte Epidemiologie.

97. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH 2020. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2020.pdf.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1202 – Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

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 3-8 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 3-8: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1-7: 2-mal täglich 231 mg Erhaltungsphase ab Tag 8: 2-mal täglich 462 mg	365	1
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1: 1-mal wöchentlich 7,5 μ g Woche 2: 1-mal wöchentlich 15 μ g Woche 3: 1-mal wöchentlich 22,5 μ g Erhaltungsphase ab Woche 4: 1-mal wöchentlich 30 μg	52,1	1
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3-mal wöchentlich 8,8 μ g Woche 3 – 4: 3-mal wöchentlich 22 μ g Erhaltungsphase ab Woche 5: 3-mal wöchentlich 44 μg	156,4	1
PEG-IFN β -1a s. c./i. m. 63 μ g/0,5 ml + 94 μ g/0,5 ml, 125 μg/0,5 ml (Plegridy™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 63 μ g Tag 14: 1-mal 94 μ g Erhaltungsphase ab Tag 28: alle 2 Wochen 125 μg	26,1	1
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5 ml Tag 13, 15, 17:	182,5	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)
		jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml		
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5	1
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Kontinuierlich 1-mal täglich 20 mg	365	1
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Kontinuierlich 3- mal wöchentlich 40 mg	156,4	1
Glatirameracetat s. c. 20mg/ml (Clift®)	RRMS	Kontinuierlich 1-mal täglich 20 mg	365	1
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	Kontinuierlich 3-mal wöchentlich 40 mg	156,4	1
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 300 mg Tag 14: 1-mal 300 mg Erhaltungsphase ab 6 Monate nach der ersten Dosis: alle 6 Monate 1-mal 600mg	2	1
<p>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.</p> <p>DRF: Diroximelfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p>				

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

In Tabelle 3-8, sind die Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Patientin pro Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen mit DRF und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation schubförmig-remittierende Multiple Sklerose dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel: DRF (Vumerity™)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von DRF wurden der Fachinformation entnommen [1]. Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 231 mg Diroximelfumarat. Die Anfangsdosis beträgt 231 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg Diroximelfumarat zweimal täglich erhöht werden. Es ergeben sich in der Erhaltungsphase 365 Behandlungen. Es handelt sich um eine kontinuierliche Behandlung, die zeitlich nicht beschränkt ist.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 231 mg 2-mal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg 2-mal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Interferon beta-1a (Avonex™ / Rebif®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von IFN β -1a sind gemäß der Fachinformationen zu Avonex™ und Rebif® angegeben [2; 3].

Avonex™

Die Behandlung mit Avonex™ beginnt mit einer Aufdosierung in Woche 1 bis 3, wobei Patienten und Patientinnen in Woche 1 einmalig 7,5 μ g, in Woche 2 einmalig 15 μ g und in Woche 3 einmalig 22,5 μ g erhalten. Das IFN β -1a (Avonex™) wird 1-mal wöchentlich intramuskulär (i. m.) zu 30 μ g injiziert. Ab Woche 4 beträgt die Erhaltungsdosis 30 μ g 1-mal wöchentlich. Die Aufdosierung kann alternativ auch mit einer Dosis von 15 μ g beginnen, bevor der Patient und die Patientin die Erhaltungsdosis von 30 μ g erhält.

Es ergeben sich jährlich 52,1 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Bei Avonex™ handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Gemäß Empfehlung sollte nach 2 Jahren eine erneute klinische Beurteilung erfolgen und die Fortführung der Therapie im Einzelfall überdacht werden.

Rebif®

Die empfohlene Erhaltungsdosis für IFN β -1a (Rebif®) beträgt 44 μ g als subkutane (s. c.) Injektion 3-mal die Woche. Die initiale Aufdosierung ist in den Wochen 1 bis 4 vorgesehen. Zu Anfang wird 3-mal wöchentlich in Woche 1 und 2 eine Dosis von 8,8 μ g gegeben. Darauf folgt 22 μ g 3-mal wöchentlich in den Wochen 3 und 4. Die Erhaltungsdosis von 44 μ g ist ab Woche 5 erreicht. Damit ergeben sich jährlich 156,4 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Sollte

der behandelte Arzt der Meinung sein, dass Patienten und Patientinnen die Dosierung von 44 µg nicht vertragen, wird empfohlen, die halbe Dosis von 22 µg 3-mal pro Woche anzusetzen.

Bei Rebif® handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Innerhalb der ersten 4 Jahre wird empfohlen im Abstand von 2 Jahren die Indikation zur Therapie mit Rebif® zu überprüfen.

PEG-Interferon beta-1a (Plegridy™)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von PEG-IFN β-1a sind der Fachinformation zu Plegridy™ zu entnehmen [4].

Verabreicht wird PEG-IFN β-1a (Plegridy™) alle 14 Tage (2 Wochen) zu 125 µg als subkutane oder intramuskuläre Injektion (s. c. oder i. m.). Initial soll eine Aufdosierung mit zwei Dosissteigerungen erfolgen bis zum Erreichen der vollen Erhaltungsdosis. Patienten und Patientinnen erhalten zunächst 63 µg an Tag 0 und an Tag 14 94 µg zu Beginn einer Behandlung. Erreicht ist die Erhaltungsdosis von 125 µg ab Tag 28.

Es ergeben sich für Plegridy™ jährlich 26,1 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Die Dauer der Behandlung ist gemäß Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, da es sich um eine kontinuierliche Behandlung handelt.

Interferon beta-1b (Betaferon® / Extavia®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von IFN β-1b wurden den Fachinformationen von Betaferon® und Extavia® entnommen [5; 6].

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt gemäß Fachinformation für IFN β-1b Betaferon® und für Extavia® 250 µg als subkutane Injektion (s. c.) an jedem zweiten Tag. Bevor die Erhaltungsdosis erreicht ist, ist eine dreistufige Initialdosierung vorgesehen. An den Tagen 1, 3 und 5 einer Behandlung ist eine Dosis von 62,5 µg/0,25 ml IFN β-1b vorgesehen, gefolgt von 125 µg/0,5 ml an den Tagen 7, 9 und 11 sowie 187,5 µg/0,75 ml an den Tagen 13, 15, und 17. Die volle Dosis von 250 µg/ml erhalten die Patienten und Patientinnen ab Tag 19.

Aus dem Behandlungsmodus für Betaferon® und Extavia® ergeben sich jährlich 182,5 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Es handelt sich um kontinuierliche Behandlungen, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Glatirameracetat wurden den Fachinformationen zu Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ entnommen [7-10].

Copaxone®

Copaxone® ist in zwei Dosierungsschemata zugelassen: 1-mal täglich 20 mg oder 3-mal wöchentlich 40 mg als subkutane Injektion (s. c.) [7; 10].

Clift®

Clift® ist als 20 mg Dosierung verfügbar. Die empfohlene Dosis von Clift® beträgt 20 mg 1-mal täglich [8].

Glatirameracetat AbZ

Glatirameracetat AbZ ist als 40 mg Dosierung erhältlich. Die Gabe erfolgt 3-mal wöchentlich mit 40 mg subkutan [11].

Es ergeben sich für Copaxone® und Clift® in der 20 mg Dosierung 365 beziehungsweise für die 40 mg Dosierungen von Copaxone® und Glatirameracetat AbZ jährlich 156,4 Behandlungen mit je 1 Behandlungstag. Es handelt sich um kontinuierliche Therapien.

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Ocrelizumab wurden der Fachinformation zu Ocrevus® entnommen [12].

Injiziert wird Ocrelizumab alle 6 Monate intravenös im Rahmen einer Einmalinfusion von 600 mg. Die initiale Dosis von 600 mg wird in 2 Infusionen je 300 mg im Abstand von 2 Wochen gegeben. Gemäß Fachinformation ist ein Mindestabstand von 5 Monaten zwischen den Folgeinfusionen einzuhalten. Die Folgeinfusionen sollen einmal alle 6 Monate gegeben werden.

Daraus ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 3 Behandlungen à 1 Behandlungstag und ab dem zweiten Therapiejahr 2 Behandlungen à 1 Behandlungstag pro Jahr. Bei Ocrelizumab handelt es sich um eine zyklische Therapie, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1-7: 2-mal täglich 231 mg Erhaltungsdosis ab Tag 8: 2-mal täglich 462 mg	365
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1: 1-mal wöchentlich 7,5 μ g Woche 2: 1-mal wöchentlich 15 μ g Woche 3: 1-mal wöchentlich 22,5 μ g Erhaltungsphase ab Woche 4: 1-mal wöchentlich 30 μg	52,1
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3-mal wöchentlich 8,8 μ g Woche 3 – 4: 3-mal wöchentlich 22 μ g Erhaltungsphase ab Woche 5: 3-mal wöchentlich 44 μg	156,4
PEG-IFN β -1a s. c. / i. m. 63 μ g/0,5 ml + 94 μ g/0,5 ml, 125 μg/0,5 ml (Plegridy™)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 63 μ g Tag 14: 1-mal 94 μ g Erhaltungsphase ab Tag 28: alle 2 Wochen 125 μg	26,1
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®)	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 μ g/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 μg/ml	182,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 μ g/0,75ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 μg/ml	182,5
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS	Kontinuierlich 1-mal täglich 20 mg	365
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS	Kontinuierlich 3-mal wöchentlich 40 mg	156,4
Glatirameracetat s. c. 20mg/ml (Clift [®])	RRMS	Kontinuierlich 1-mal täglich 20 mg	365
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	Kontinuierlich 3-mal wöchentlich 40 mg	156,4
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus [®])	RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 300 mg Tag 14: 1-mal 300 mg Erhaltungsphase ab 6 Monate nach der ersten Dosis: alle 6 Monate 1-mal 600mg	2
<p>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.</p> <p>DRF: Diroximelfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende 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 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	RRMS	365	Aufdosierung: 2-mal täglich 231 mg Erhaltungsphase: 2-mal täglich 462 mg	924 mg x 365 Behandlungstage = 337 260 mg/Jahr (1 460 Hartkapseln)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	52,1	Aufdosierung: Woche 1: 1-mal wöchentlich 7,5 µg Woche 2: 1-mal wöchentlich 15 µg Woche 3: 1-mal wöchentlich 22,5 µg Erhaltungsphase 1-mal wöchentlich 30 µg	30 µg x 52,1 Behandlungstage = 1 564,29 µg/Jahr (13,04 Injektionslösungen)
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	156,4	Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3-mal wöchentlich 8,8 µg Woche 3 – 4: 3-mal wöchentlich 22 µg Erhaltungsphase: 3-mal wöchentlich 44 µg	44 µg x 156,4 Behandlungstage = 6 882,86 µg/Jahr (4,35 Injektionslösungen)
PEG-IFN β-1a s. c. / i. m. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, 125 µg/0,5 ml (Plegridy™)	RRMS	26,1	Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 63µg Tag 14: 1-mal 94 µg Erhaltungsphase: alle 2 Wochen 125 µg	125 µg x 26,1 Behandlungstage = 3 258,93 µg/Jahr (4,35 Injektionslösungen)
IFN β-1b s. c.	RRMS	182,5	Aufdosierung:	250 µg/ml x 182,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
250 µg/ml (Betaferon®)			Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	Behandlungstage = 45 625 µg/Jahr (4,35 Injektionen)
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	RRMS	182,5	Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	250 µg/ml x 182,5 Behandlungstage = 45 625 µg/Jahr (4,06 Injektionen)
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	365	1-mal täglich 20 mg	20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr (4,06 Injektionslösungen)
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	156,4	3-mal wöchentlich 40 mg	40 mg x 156,4 Behandlungstage = 6 257,14 mg/Jahr (4,35 Injektionslösungen)
Glatirameracetat s. c. 20mg/ml (Clift®)	RRMS	365	1-mal täglich 20 mg	20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr (4,06 Injektionslösungen)
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	156	3-mal wöchentlich 40 mg	40 mg x 156,4 Behandlungstage = 6 257,14 mg/Jahr (4,35 Injektionslösungen)
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®)	RRMS	2	Aufdosierung: Tag 0: 1-mal 300 mg Tag 14: 1-mal 300 mg Erhaltungsphase:	600 mg x 2 Behandlungstage = 1 200 mg/Jahr (2 Injektionslösungen)

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)
			alle 6 Monate 1-mal 600 mg	
DRF: Diroximelfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β : Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Zu bewertendes Arzneimittel: DRF (Vumerity™)

Der Jahresverbrauch von DRF ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patient und Patientin pro Jahr und der empfohlenen Dosierung aus der Fachinformation. Für DRF resultiert bei 365 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von je 924 mg als Erhaltungsdosis ein Jahresverbrauch von 337 260 mg ($924 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 337\,260 \text{ mg/Jahr}$), wobei 1 460 Hartkapseln angewendet werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Interferon beta-1a (Avonex™ / Rebif®)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von IFN β -1a wurden der Fachinformationen zu Avonex™ und Rebif® entnommen [2; 3].

Avonex™

Für Avonex™ ergibt sich bei 52,1 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 30 μg 3-mal wöchentlich ein Jahresverbrauch von 1 564,29 μg ($30 \mu\text{g} \times 52,1 \text{ Behandlungstage} = 1\,564,29 \mu\text{g/Jahr}$), wobei 13,04 Injektionslösungen verwendet werden.

Rebif®

Für Rebif® ergibt sich bei 156,4 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 44 μg 1-mal wöchentlich ein Jahresverbrauch von 6 882,86 μg ($44 \mu\text{g} \times 156,4 \text{ Behandlungstage} = 6\,882,86 \mu\text{g/Jahr}$), wobei 4,35 Injektionslösungen verwendet werden.

PEG-Interferon beta -1a (Plegridy™)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von PEG-IFN β -1a stammen aus der Fachinformation zu Plegridy™ [4].

Für Plegridy™ ergibt sich bei 26,1 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 125 μ g alle 2 Wochen ein Jahresverbrauch von 3 258,93 μ g (125 μ g x 26,1 Behandlungstage = 3 258,93 μ g/Jahr), wobei 4,35 Injektionslösungen verwendet werden.

Interferon beta-1b (Betaferon® / Extavia®)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von IFN β -1b wurden der Fachinformationen zu Betaferon® und Extavia® entnommen [5; 6].

Betaferon®

Für Betaferon® ergibt sich bei 182,5 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 250 μ g jeden zweiten Tag ein Jahresverbrauch von 45 625 μ g (250 μ g/ml x 182,5 Behandlungstage = 45 625 μ g/Jahr), wobei 4,35 Lösungen verwendet werden.

Extavia®

Für Extavia® ergibt sich bei 182,5 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 250 μ g jeden zweiten Tag ein Jahresverbrauch von 45 625 μ g (250 μ g/ml x 182,5 Behandlungstage = 45 625 μ g/Jahr), wobei 4,06 Lösungen verwendet werden.

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von Glatirameracetat stammen aus den Fachinformationen zu Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ [7-10].

Copaxone®

Für Copaxone® ergibt sich bei 365 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 20 mg 1-mal täglich ein Jahresverbrauch von 7 300 mg (20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr), wobei 4,06 Injektionslösungen verwendet werden [7].

Bei 156,4 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 40 mg 3-mal wöchentlich ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6 257,14 mg (40 mg x 156,4 Behandlungstage = 6 257,14 mg/Jahr), wobei 4,35 Injektionslösungen verwendet werden [10].

Clift®

Für Clift® ergibt sich bei 365 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 20 mg 1-mal täglich ein Jahresverbrauch von 7 300 mg (20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr), wobei 4,06 Injektionslösungen verwendet werden [8].

Glatirameracetat AbZ

Bei 156,4 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 40 mg 3-mal wöchentlich ergibt sich ein Jahresverbrauch von 6 257,14 mg (40 mg x 156,4 Behandlungstage = 6 257,14 mg/Jahr), wobei 4,35 Injektionslösungen verwendet werden [11].

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von Ocrelizumab stammen aus der Fachinformation zu Ocrevus® [12]. Für Ocrevus® ergibt sich bei 2 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 600 mg alle 6 Monate ein Jahresverbrauch von 1 200 mg (600 mg x 2 Behandlungstage = 1 200 mg/Jahr), wobei 2 Injektionslösungen verwendet werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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		
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	3 229,08 € (PZN 17538318) Magensaftresistente Hartkapseln, 360 Stück	3 046,19 € [1,77 € ^a , 181,12 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	1 712,21 € (PZN 07687520)	1 560,61 € [1,77 € ^a , 94,49 € ^b , 55,34 € ^c]

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
	<i>Injektionslösung in einem Fertigpen, 4 Stück, N2</i>	
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif [®])	5 678,50 € (PZN 13924993) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3</i>	5 192,03 € [1,77 € ^a , 321,01 € ^b , 163,69 € ^c]
PEG-IFN β -1a s. c. / i. m. 63 μ g/0,5 ml + 94 μ g/0,5 ml, 125 μg/0,5 ml (Plegridy [™])	5 582,81 € (PZN 10318536) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen, 6 Stück, N3</i>	5 265,49 € [1,77 € ^a , 315,55 € ^b]
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon [®])	4 471,98 € (PZN 03888977) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 x 14 Stück</i>	4 254,12 € [1,77 € ^a , 216,09 € ^b]
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	4 449,61 € (PZN 09013174) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 45 Stück, N3</i>	4 229,03 € [1,77 € ^a , 215,00 € ^b , 3,81 € ^d]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	4 174,62 € (PZN 05026470) <i>Injektionslösung Fertigspritzen, 90 Stück</i>	3 937,73 € [1,77 € ^a , 235,12 € ^b]
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone [®])	3 351,05 € (PZN 13694955) <i>Injektionslösung Fertigpen, 36 Stück, N3</i>	3 161,19 € [1,77 € ^a , 188,09 € ^b]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift [®])	3 400,98 € (PZN 11612700) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze, 90 Stück</i>	3 235,55 € [1,77 € ^a , 163,66 € ^b]
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	3 716,99 € (PZN 14132171) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3</i>	3 506,23 € [1,77 € ^a , 208,99 € ^b]
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus [®])	12 621,04 € (PZN 15744002) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 10 ml</i>	12 619,27 € [1,77 € ^a]

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
	<i>Durchstechflasche, 2Stück, NI</i>	
<p>^a Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) ^b Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) ^c Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) ^d Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt)</p> <p>DRF: Diroximelfumarat; i. m.: intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2021 [13] sowie eigene Angaben des Herstellers zum 01.01.2022</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP), die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15. Dezember 2021 sowie den Angaben des Herstellers zum 01.01.2022 entnommen [13]. Dargestellt wurden die wirtschaftlichsten Packungsgrößen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung des jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-11 errechnet worden:

- Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V, sowie, wenn zutreffend, der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von bis zu 7 %, der Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von bis zu 10 % und das Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Übereinstimmung mit der LAUER-TAXE[®], abgezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: DRF (Vumerity[™])

Für das zu bewertende Arzneimittel DRF beträgt der Apothekenverkaufspreis für 231 mg Hartkapseln 360 Stück) inklusive 19 % Mehrwertsteuer 3 229,08 € pro Packung. Für die

Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für DRF (Vumerity™) 231 mg, 360 Stück = 3 229,08 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 181,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 046,19 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Interferon beta-1a (Avonex™ / Rebif®)

Avonex™

Für Avonex™ beträgt der Apothekenverkaufspreis 1 712,21 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % und der Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™) = 1 712,21 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 94,49 €
 - Abzüglich Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V = 55,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 1 560,61 €

Rebif®

Für Rebif® beträgt der Apothekenverkaufspreis 5 678,50 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % und der Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für IFN β-1a s. c. 44 µg/0,5 ml (Rebif®) = 5 678,50 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 321,01 €
 - Abzüglich Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V = 163,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 5 192,03 €***PEG-Interferon beta-1a (Plegridy™)***

Für Plegridy™ beträgt der Apothekenverkaufspreis 5 582,81 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für PEG-IFN β -1a s. c. 125 μ g/0,5 ml (Plegridy™) = 5 582,81 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 315,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 5 265,49 €***Interferon beta-1b (Betaferon® / Extavia®)******Betaferon®***

Für Betaferon® beträgt der Apothekenverkaufspreis 4 471,98 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®) = 4 471,98 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 216,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 4 254,12 €***Extavia®***

Für Extavia® beträgt der Apothekenverkaufspreis 4 449,61 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % und der Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von bis zu 10 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia®) = 4 449,61 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €

- Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 215,00 €
- Abzüglich Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V = 3,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 4 229,03 €

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift® / Glatirameracetat AbZ)

Copaxone®

Für Copaxone® 20 mg/ml beträgt der Apothekenverkaufspreis 4 174,62 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) = 4 174,62 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 235,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 937,73 €

Für Copaxone® 40 mg/ml beträgt der Apothekenverkaufspreis 3 351,05 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®) = 3 351,05 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 188,09 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 161,19 €

Clift®

Für Clift® beträgt der Apothekenverkaufspreis 3 400,98 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®) = 3 400,98 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €

- Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 163,66 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 235,55 €

Glatirameracetat AbZ

Für Glatirameracetat AbZ beträgt der Apothekenverkaufspreis 3 716,99 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ) = 3 716,99 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 208,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 506,23 €

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Für Ocrevus® beträgt der Apothekenverkaufspreis 12 621,04 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®) = 12 621,04 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 12 619,27 €

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 3-12 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 3-12: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
PEG-IFN β -1a s. c. /	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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
i. m. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, 125 µg/0,5 ml (Plegridy™)				
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®)	RRMS	100 mg Methylprednisolon i. v.	regelmäßig während der Behandlung	2
		HBs-Antigen	vor der Behandlung	1
		anti-HBs- Antikörper	vor der Behandlung	1
		anti-HBc- Antikörper	vor der Behandlung	1
		HBV-DANN	vor der Behandlung	1
anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis-B-Kern-Antikörper; anti-HBs-Antikörper: Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper; DRF: Diroximelfumarat; DANN: Desoxyribonukleinsäure; HBs-Antigen: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; i. m.: Intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: Intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) sind die bei einer Behandlung mit DRF und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fachinformation regelhaft zusätzlich anfallenden GKV-Leistungen wiedergegeben.

Die Behandlung der RRMS ist unabhängig von der Wahl der krankheitsmodifizierenden Therapie unter Aufsicht eines in dieser Indikation erfahrenen Arztes durchzuführen. Es wird davon ausgegangen, dass Einstellung und Überwachung der Therapie für alle Patienten und Patientinnen durch einen Facharzt erfolgt. Daher fällt gemäß dieser Annahme die Abrechnung der Grundpauschale für Fachärzte der Nervenheilkunde und Neurologie für alle Patienten und Patientinnen an und wird somit nicht als Zusatzleistung angesehen.

Regelhaft in der Behandlung der MS fällt ebenfalls die Überwachung von Laborparametern wie die Erhebung eines Blutbildes (ggf. einschließlich chemischer Blutwerte), Leberfunktionstests, sowie ggf. Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests sowie die Blutdruckmessung zur üblichen Therapiekontrolle an.

Entsprechend geht aus Tabelle 3-12 hervor, dass beim Einsatz von DRF, Interferon oder Glatirameracetat keine Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Beim Einsatz von Ocrelizumab fallen Kosten für die behandlungsbegleitende Gabe von Methylprednisonol und für regelmäßige Untersuchungen auf Hepatitis B-Infektionen an. Dies deckt sich mit dem aktuellen Beschluss zur Nutzenbewertung von Ozanimod, in dem nur für Ocrelizumab Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen angesetzt wurden [14].

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ocrelizumab (Ocrevus®)

Laut Fachinformation von Ocrelizumab muss der Patient und die Patientin vorab auf eine aktive Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektion getestet werden und es darf zu Beginn der Therapie mit Ocrelizumab keine aktive Infektionskrankheit vorliegen. Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion sind hierfür aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich [15]. Zunächst erfolgt laut Stufenschema der Diagnostik eine Testung von Hepatitis-B-Oberflächen-(HBs)-Antigenen (Gebührenordnungsposition im Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Katalog [Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog, GOP] 32781) und Anti-Hepatitis-B-Kern (HBc)-Antikörpern (GOP 32614). Fallen diese Tests negativ aus, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist der HBs-Antigentest positiv, liegt eine aktive HBV-Infektion vor. Ist ausschließlich das Ergebnis des Anti-HBc-Antikörper-Tests positiv, werden die Patienten und Patientinnen auf Anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) untersucht. Zur Absicherung der Diagnose bei negativen HBs-Antigen-Ergebnissen, positivem Anti-HBc-Antikörpertest sowie negativem Anti-HBs-

Antikörper wird eine Analyse der HBV-DANN (GOP 32823) vor Beginn der Therapie durchgeführt.

Zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen müssen laut Fachinformation von Ocrelizumab folgende Prämedikationen vor jeder Behandlung erfolgen: 100 mg intravenöses Methylprednisolon (oder ein Äquivalent) ca. 30 Minuten sowie ein Antihistaminikum ca. 30 – 60 Minuten vor jeder Ocrelizumab-Infusion. Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit einem Antipyretikum ca. 30-60 min vor jeder Ocrelizumab-Infusion in Betracht gezogen werden.

In der Fachinformation wird zur Prämedikation mit einem Antihistaminikum keine weitere konkretisierende Angabe gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht beziffert werden.

Die Vortherapie mit Methylprednisolon (oder einem Äquivalent) sollte laut Fachinformation zu 100 mg i. v. 30 Minuten vor jeder Behandlung mit Ocrelizumab erfolgen. Daraus ergeben sich 2 Gaben Methylprednisolon während der Erhaltungstherapie. Die aktuell wirtschaftlichste Packung i. v. Methylprednisolon für ein Verbrauch von 100 mg auf Basis der GKV-relevanten Kosten ist Metypred[®], Galenpharma, mit 125 mg Methylprednisolon als Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (PZN: 01684466). Es ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 18,81 € pro Packung (= 22,97 € – 0,55 € – 0,92 € – 0,92 € – 1,77 €). Dadurch ergeben sich jährliche Kosten für die GKV während der Erhaltungstherapie in Höhe von 37,62 € (= 2 x 18,81 €).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>	
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	
Vorbehandlung Kortikosteroide 100 mg	
z.B. Methylprednisolon 100 mg Metypred 125 mg GALEN Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung, 1 Stück (PZN: 01684466) AVP: 22,97 €	18,81 € [0,55 € ^a , 0,92 € ^b , 0,92 € ^c , 1,77 € ^d]
Test auf Hepatitis B in Jahr 1	
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DANN (GOP 32823)	89,50 €
^a Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) ^b Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt) ^c Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) ^d Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis-B-Kern-Antikörper; anti-HBs-Antikörper: Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper; DANN: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; HBs-Antigen: Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen mit Stand Q4 2021 [16], Lauer-Taxe mit Stand 15. Dezember 2021 [13].	

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

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den GOP des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 4. Quartal 2021 [16]. Die Kosten für die Arzneimittel sind der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15. Dezember 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
DRF (Vumerity™)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
PEG-IFN β -1a s. c. / i. m. 63 μ g/0,5 ml + 94 μ g/0,5 ml, 125 μg/0,5 ml (Plegridy™)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®)	RRMS	Vorbehandlung Kortikosteroide 100 mg 1-mal je Behandlungsphase à 100 mg z.B. Metypred 125 mg, (PZN: 01684466)	37,62 €
		Test auf Hepatitis-B GOP 32781, GOP 32617, GOP 32614, GOP 32823	Jahr 1: 106,40 €

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
<p>DRF: Diroximelfumarat; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog; i. m.: intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p> <p>Quelle: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen mit Stand Q4 2021 [16], Lauer-Taxe mit Stand 15. Dezember 2021 [13] und Angaben des Herstellers zum 01.01.2022</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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 3-15: 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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>					
DRF p. o. 231 mg (Vumerity™)	RRMS	12 353,98 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	12 353,98 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>					
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	RRMS	20 343,67 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	20 343,67 €
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	RRMS	22 560,61 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	22 560,61 €
PEG-IFN β-1a s. c. / i. m. 63 µg/0,5 ml + 94 µg/0,5 ml, 125 µg/0,5 ml (Plegridy™)	RRMS	22 879,81 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	22 879,81 €
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	RRMS	18 485,16 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	18 485,16 €
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	RRMS	17 151,07 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	17 151,07 €
Glatirameracetat	RRMS	15 969,68 €	Nicht	Nicht	15 969,68 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)			zutreffend	zutreffend	
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone®)	RRMS	13 736,12 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	13 736,12 €
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	RRMS	13 121,95 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	13 121,95 €
Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	15 235,40 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	15 235,40 €
Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus®)	RRMS	25 238,54 €	37,62 € (ab Jahr 2)	Nicht zutreffend	25 276,16 € (ab Jahr 2)
<p>DRF: Diroximelfumarat; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: intramuskulär; IFN β: Interferon beta; i. v.: intravenös; PEG-IFN: PEG-Interferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan Berechnung siehe auch in Quelle: [17]</p>					

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.

Versorgungssituation

DRF ist indiziert für erwachsene Patienten mit RRMS. Die Zahl der GKV-Patienten und -Patientinnen in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 angegeben. Auf Basis dieser werden im nächsten Abschnitt die Versorgungsanteile von DRF dargestellt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist DRF in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der genannten sonstigen Bestandteile oder andere Fumarsäureester
 - Kapselinhalt:
 - Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
 - Crospovidon Typ A
 - Mikrokristalline Cellulose
 - Hochdisperses Siliciumdioxid
 - Triethylcitrat
 - Talkum
 - Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 - Kapselhülle
 - Hypromellose
 - Titandioxid (E171)
 - Kaliumchlorid
 - Carrageen (Ph. Eur.)
 - Kapselaufdruck (schwarze Tinte)

- Schellack
- Kaliumhydroxid
- Eisen(II,III)-oxid (E172)
- Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass durch diese Kontraindikationen relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit zu erwarten sind.

Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Krankheitsprogression

- Unter einer IFN-Therapie kommt es häufig zu grippeähnlichen Symptomen. Am häufigsten treten Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Zudem können Episoden von erhöhtem Muskeltonus und/oder starker Muskelschwäche auftreten, die willkürliche Bewegungen verhindern. Es können auch vorübergehend neurologische Symptome auftreten, die einem Schub ähneln, sowie psychiatrische Nebenwirkungen [2-5]. Im vorgelegten gematchten indirekten Vergleich hat DRF gegenüber dem IFN-Vertreter IFN β -1a teilweise signifikante Vorteile, mindestens aber numerische Vorteile in den Therapiezielen der Morbidität und Sicherheit zeigen können (siehe Modul 4A).
- Bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen kommt es häufig zu Hautreaktionen (z. B. Pruritus, Hitzegefühl / „Flush“, vorübergehendes Erröten der Haut), gastrointestinalen Ereignissen (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch) und Lymphopenie [17]. Im Rahmen der Studie EVOVLE-MS-2 (randomisiert, doppelblind, kontrolliert, direkt vergleichend) hat DRF Überlegenheit gegenüber DMF hinsichtlich der gastrointestinalen (GI) Verträglichkeit gezeigt mit statistisch signifikanten Unterschieden für die Symptome des oberen GI-Trakts, der Abbruchraten der Abbruchraten sowie der Lebensqualität aufgrund von GI-Ereignissen (siehe Modul 4A). Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Symptome des oberen GI-Trakts (Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch. Patienten und Patientinnen, die mit DRF behandelt wurden, berichten zudem von weniger Fehltagen und von einer höheren Arbeitsproduktivität. Außerdem trug die verbesserte Verträglichkeit zu einer signifikanten Erhöhung der Lebensqualität bei [18]. Zudem kann DRF unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden [1].
- Unter einer Therapie mit Teriflunomid (als bisher einzige weitere orale Applikation in der Wirkstoffkategorie 1) sind die häufigsten Nebenwirkungen Haarausfall (Alopezie), erhöhte Leberwerte sowie gastrointestinale Beschwerden. Außerdem ist Teriflunomid aufgrund seines teratogenen Potenzials bei Kinderwunsch kontraindiziert. In einer aktiv kontrollierten Studie konnte gegenüber IFN β -1a s. c. kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit gezeigt werden [19]. Direkte Vergleiche gegenüber DRF oder DMF liegen nicht vor.

Für DRF liegen noch keine Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 21 Patienten und Patientinnen (4,5 %) in der DRF Gruppe und bei 30 Patienten und Patientinnen (6,5 %) in der IFN β -1a-Gruppe aufgetreten, davon jeweils 5 (1,1 %) aufgrund eines MS Rezidivs. Es kann nicht abgeschätzt werden, welche veränderten Anwendungshäufigkeiten durch Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Krankheitsprogression zu erwarten sind.

Patientenpräferenzen

Weitere Gründe für eine suboptimale Adhärenz können sich auch auf die Art der Applikation beziehen und umfassen u. a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit [21-23]. Studien zu Patientenpräferenzen konnten zeigen, dass Patienten und Patientinnen die orale Darreichungsform deutlich bevorzugen [24; 25]. Durch DRF ist nun neben DMF und Teriflunomid eine weitere orale Therapie verfügbar für die vorliegende Zielpopulation, durch die gegenüber IFN und GA Injektionen vermieden können. Die orale Applikation von DRF kann zudem unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, was Patientinnen und Patienten bevorzugen könnten. Es kann noch nicht abgeschätzt werden, welche veränderten Anwendungshäufigkeiten durch Patientenpräferenzen zu erwarten sind.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

MS ist eine chronische Erkrankung, wodurch eine kontinuierliche Behandlung notwendig ist. Die Behandlung von MS findet überwiegend im ambulanten Bereich statt. Für die Behandlung mit DRF ist weder für die Initialphase noch für die Erhaltungsphase eine stationäre Aufnahme notwendig. Es wird daher angenommen, dass DRF überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

Fazit

Mit DRF steht Patientinnen und Patienten mit RRMS eine neue, effektive Substanz mit gegenüber IFN β -1a patientenrelevant verbessertem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie gegenüber DMF patientenrelevant optimiertem GI-Verträglichkeits-Profil zur Verfügung. DRF deckt als orale Applikation zudem den Bedarf einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation.

Bis zur Zulassung von DRF gab es eine Vielzahl zugelassener Wirkstoffe, die in Deutschland zur Therapie von RRMS eingesetzt werden konnten, vier (Betaferone einschließlich Peginterferon, GA, DMF, Teriflunomid) in der Wirkstoffkategorie 1. Entsprechend gab es vielfältige Möglichkeiten, die Patienten und Patientinnen gemäß der individuellen Krankheitserfordernisse, Lebenssituationen und Präferenzen zu behandeln. Da DRF noch nicht im deutschen Versorgungskontext etabliert ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt weder eine quantitative noch qualitative Abschätzung des zu erwartenden veränderten Versorgungsanteils von DRF vorgenommen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Abschätzung des Versorgungsanteils von DRF nicht vornehmen, sodass sich keine Änderungen in der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergeben. Eine Abschätzung zur Änderung der Jahrestherapiekosten ist daher ebenfalls nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 wurden folgende Quellen herangezogen:

- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), veröffentlicht durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung (Zugriff: 16.12.2021) [16]
- Fachinformation Diroximelfumarat (Vumerity™) [1]
- Fachinformation IFN β -1a (Avonex™ 30 Mikrogramm/0,5 ml) [2]
- Fachinformation IFN β -1a (Rebif® 44 Mikrogramm) [3]
- Fachinformation PEG-IFN β -1a (Plegridy™ 63/94/125 Mikrogramm) [4]
- Fachinformation IFN β -1b (Betaferon® 250 Mikrogramm/ml) [5]
- Fachinformation IFN β -1b (Extavia®) [6]
- Fachinformation Glatirameracetat (Copaxone® 20 mg/ml) [7]
- Fachinformation Glatirameracetat (Copaxone® 40 mg/ml) [10]

- Fachinformation Glatirameracetat (Clift® 20 mg/ml) [8]
- Fachinformation Glatirameracetat (Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml) [11]
- Fachinformation Ocrelizumab (Ocrevus®) [12]
- LAUER TAXE® [13]
- S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion [15]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).
2. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation AVONEX™ 30 Mikrogramm (Stand: September 2019).
3. Merck Europe B.V. 2020. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm (Stand: Dezember 2020).
4. Biogen Netherlands B.V. 2020. Fachinformation Plegridy™ 63/94/125 Mikrogramm (Stand: Dezember 2020).
5. Bayer AG. 2020. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml (Stand: Oktober 2020).
6. Novartis Europharm Limited. 2020. Fachinformation Extavia® (Stand: Oktober 2020).
7. TEVA GmbH. 2020. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: September 2020).
8. Mylan Germany GmbH. 2020. Fachinformation CLIFT® 20 mg/ml (Stand: Februar 2020).
9. AbZ-Pharma GmbH. 2021. Fachinformation Glatirameracetat AbZ 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: August 2021).
10. TEVA GmbH 2020. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml Injektionslösung (Stand: September 2020).
11. AbZ-Pharma GmbH 2020. Fachinformation Glatirameracetat AbZ 40 mg/ml Injektionslösung (Stand: Oktober 2020).

12. Roche Pharma AG 2021. Fachinformation Ocrevus[®] (Stand: April 2021). .
13. Lauer-Fischer GmbH 2021. *LAUER TAXE[®] Online 4.0* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000> [Zugriff am 15.12.2021].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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).
15. Cornberg, M., Sandmann, L., Protzer, U., Niederau, C., Tacke, F., Berg, T., Glebe, D., Jilg, W., Wedemeyer, H., Wirth, S., Höner zu Siederdisen, C., Iyinen-Janxen, P., van Leeuwen, P. & Petersen, J. 2021. *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion* [Online]. AWMF online. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0111_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 16.12.2021].
17. Biogen GmbH 2021. Berechnung der Kosten.
18. Biogen Netherlands B.V. 2020. Fachinformation Tecfidera[™] 120 mg/240 mg (Stand: November 2020) (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).
19. Wundes, A., Wray, S., Gold, R., Singer, B. A., Jasinska, E., Ziemssen, T., de Seze, J., Repovic, P., Chen, H. & Hanna, J. 2021. Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *Ther Adv Neurol Disord*, 14, 1756286421993999.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2021. Fachinformation AUBAGIO[®] 7 mg und 14 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2021).
21. Rinon, A., Buch, M., Holley, D. & Verdun, E. 2011. The MS Choices Survey: findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Patient preference and adherence*, 5, 629-43.
22. Kern, S., Reichmann, H. & Ziemssen, T. 2008. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 79, 877-8, 80-2, 84-6 passim.
23. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M. & Kieseier, B. C. 2011. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 69-77.

24. Plosker, G. L. 2011. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 25, 67-88.
25. Gustavsson, A., Karampampa, K., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Patient Preferences for Multiple Sclerosis treatments: TRIBUNE STUDY. *26th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers*. San Diego, California: Delaware Media Group.

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 nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von DRF entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 231 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vorübergehende Dosisreduktionen auf 231 mg zweimal täglich können das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 462 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt hat, darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden. Der Patient darf nur dann die versäumte Dosis nachträglich einnehmen, wenn zwischen den Einnahmen ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden liegt. Ansonsten sollte der Patient bis zur nächsten geplanten Doseinnahme warten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Basierend auf Daten aus einer unkontrollierten Studie scheint das Sicherheitsprofil von Diroximelfumarat bei Patienten ≥ 55 Jahren mit dem bei Patienten < 55 Jahren vergleichbar zu sein. Klinische Studien mit Diroximelfumarat umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des

Wirkmechanismus des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Langzeitsicherheit von Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vumerity™ bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Es gibt im Anwendungsgebiet der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Vumerity™ bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen und unzerteilt geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht zerdrückt oder zerkaut werden und der Inhalt darf nicht auf Nahrung gestreut werden, da der magensaftresistente Überzug des Kapselinhalts eine Reizung des Magens verhindert.

Vumerity™ kann zusammen mit einer Mahlzeit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Fumarsäureester (siehe Abschnitt 4.5).

Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Anwendung zu Monomethylfumarat metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Es wird davon ausgegangen, dass die Risiken im Zusammenhang mit Diroximelfumarat mit den für Dimethylfumarat berichteten vergleichbar sind, wenngleich nicht alle nachstehend aufgeführten Risiken spezifisch im Zusammenhang mit Diroximelfumarat beobachtet wurden.

Blut-/Laboruntersuchungen

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt wurden, Veränderungen der Laborwerte der Niere beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) vor Beginn der Behandlung mit Vumerity™ sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Die Behandlung mit Dimethylfumarat kann zu einem arzneimittelbedingtem Leberschaden, einschließlich eines Leberenzymanstiegs ($\geq 3 \times$ des oberen Normwerts (ULN)) und eines Anstiegs des Gesamtbilirubinspiegels ($\geq 2 \times$ ULN), führen. Das Eintreten der Leberschädigung kann unmittelbar, nach mehreren Wochen oder später sein. Nach Absetzen der Behandlung wurde ein Rückgang der Nebenwirkungen beobachtet. Eine Überprüfung der Aminotransferasen im Serum (z. B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.

Patienten, die mit Diroximelfumarat behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Vumerity™ wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Die Behandlung darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$) angewendet werden.

Nach Beginn der Therapie muss alle 3 Monate ein großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.

Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist bei Patienten mit Lymphopenie angeraten, und zwar wie folgt:

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte die Behandlung aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.

- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,8 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der Behandlung erneut überprüft werden.
- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (*Lower Limit of Normal*; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden. Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Vumerity™ nach Absetzen der Therapie anhand klinischer Beurteilung getroffen werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Vor Einleitung der Therapie sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen. Die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen sollte gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer erhöhten Wachsamkeit kann die MRT-Bildgebung bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine PML vermutet wird, in Betracht gezogen werden. Liegt ein klinischer Verdacht auf PML vor, so sollte unverzüglich eine MRT-Untersuchung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten wurden Fälle von PML gemeldet. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann.

Fälle von PML sind unter Dimethylfumarat und anderen Fumarat-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer Lymphopenie (Lymphozytenwerte unterhalb der unteren Normgrenze LLN) aufgetreten. Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko unter Dimethylfumarat zu erhöhen, doch auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie kann das Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die im Rahmen einer Lymphopenie möglicherweise zu einem erhöhten PML-Risiko beitragen, sind u. a.:

- Die Dauer der Vumerity™-Therapie. Die PML-Fälle traten nach ca. 1 bis 5 Jahren der Behandlung mit Dimethylfumarat auf, obwohl der genaue Zusammenhang mit der Behandlungsdauer unbekannt ist.
- Eine deutliche Abnahme der CD4+- und insbesondere der CD8+-T-Zellzahlen, die eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen (siehe Abschnitt 4.8) und

- eine vorherige immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie (siehe unten).

Ärzte sollten ihre Patienten beurteilen, um festzustellen, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist Vumerity™ abzusetzen und entsprechende diagnostische Untersuchungen sind durchzuführen, einschließlich Nachweis von JCV-DNA in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, schreiten im Laufe von Tagen bis Wochen fort und umfassen eine progrediente Schwäche einer Körperhälfte oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und vom Patienten eventuell nicht wahrgenommen werden. Außerdem sollten die Patienten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten nicht bemerkt werden.

PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit von Anti-JCV-Antikörpertests vom Serum bei mit Dimethylfumarat oder Vumerity™ behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Außerdem muss auch beachtet werden, dass ein negativer Anti-JCV-Antikörpertest (bei normalen Lymphozytenzahlen) die Möglichkeit einer späteren JCV-Infektion nicht ausschließt.

Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Vumerity™ dauerhaft abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Diroximelfumarat durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie untersucht haben. Eine vorherige immunsuppressive Therapie kann zur Entwicklung einer PML beitragen.

PML-Fälle traten bei Patienten auf, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden, bei dem PML ein bekanntes Risiko ist. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass Fälle von PML, die kurz nach dem Absetzen von Natalizumab auftreten, möglicherweise keine Lymphopenie aufweisen.

Des Weiteren trat ein Großteil der bestätigten PML-Fälle bei Patienten mit einer vorherigen immunmodulierenden Behandlung auf.

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Vumerity™ sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor

Einleitung der Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Langzeitsicherheit von Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Leberfunktionsstörung

Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Diroximelfumarat wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung in Betracht gezogen wird.

Hitzegefühl

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

Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzzeitige Behandlung mit 75 mg Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug kann bei Patienten von Nutzen sein, die von einem nicht tolerierbaren Hitzegefühl betroffen sind (siehe Abschnitt 4.5). In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden waren das Auftreten und der Schweregrad des Hitzegefühls während der Einnahmedauer verringert.

Anaphylaktische Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoider Reaktion nach Einnahme von Dimethylfumarat berichtet. Symptome können Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag oder Urtikaria umfassen. Der Mechanismus der Dimethylfumarat-induzierten Anaphylaxie ist unbekannt. In der Regel treten diese Reaktionen nach der ersten Einnahme auf, können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten und schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die

Behandlung mit Vumerity™ zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III mit Dimethylfumarat war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Dimethylfumarat bzw. Placebo vergleichbar.

Diroximelfumarat hat immunmodulierende Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten, die Vumerity™ erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Falls ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist ein Aussetzen der Behandlung mit Vumerity™ in Erwägung zu ziehen. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

Bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten mit Lymphozytenwerten $< 0,8 \times 10^9/l$ oder $< 0,5 \times 10^9/l$ wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie mit Vumerity™ trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Unterabschnitt PML).

Herpes zoster-Infektionen

Im Zusammenhang mit Diroximelfumarat und Dimethylfumarat sind Fälle von Herpes zoster aufgetreten. Die Mehrzahl der Fälle mit Dimethylfumarat war nicht schwerwiegend. Es wurden jedoch auch schwerwiegende Fälle, darunter disseminierte Herpes zoster-Infektion, Herpes zoster ophthalmicus, Herpes zoster oticus, neurologische Herpes zoster-Infektion, Herpes-zoster-Meningoenzephalitis und Herpes-zoster-Meningomyelitis, berichtet. Diese Ereignisse können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster überwacht werden, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist es ratsam, bis zum Abklingen der Infektion auf eine Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.8).

Einleitung der Behandlung

Die Behandlung muss schrittweise begonnen werden, um das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Fanconi-Syndrom

Es wurden Fälle des Fanconi-Syndroms für ein Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-

Syndroms und der Abbruch der Vumerity™-Behandlung sind wichtig, um das Entstehen einer Niereninsuffizienz und Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind: Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung sollte die gleichzeitige Anwendung von anderen Fumarsäureestern (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Vumerity™ sollte nicht gleichzeitig mit Dimethylfumarat angewendet werden.

Im Rahmen von *in vitro* und/oder *in vivo* Studien zur Inhibition von Transportern, *in vivo*-Studien zur CYP-Inhibition und -Induktion oder Studien zur Proteinbindung von Diroximelfumarat und seinen Hauptmetaboliten, dem aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) und dem inaktiven Metaboliten 2-Hydroxyethylsuccinimid (HES) wurden keine potenziellen Risiken für Wechselwirkungen identifiziert.

Obwohl dies in Bezug auf Diroximelfumarat nicht untersucht wurde, zeigten *in vitro* CYP-Induktionsstudien keine Wechselwirkungen zwischen Dimethylfumarat und oralen Kontrazeptiva. In einer *in vivo* Studie führte die gleichzeitige Gabe von Dimethylfumarat und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Norgestimat und Ethinylestradiol) zu keiner relevanten Veränderung der Exposition des oralen Kontrazeptivums. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Progestogene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Diroximelfumarat auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfpfehlungen kann während der Vumerity™-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) entwickelten Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich behandelt wurden (n = 38) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate

erhielten (n = 33), eine vergleichbare Immunantwort (definiert als ein ≥ 2 -facher Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titers infolge der Impfung) gegen Tetanustoxoid (Recall-Antigen) und einen konjugierten Meningokokken-C-Polysaccharid-Impfstoff (Neoantigen), während die Immunantwort auf verschiedene Serotypen eines unkonjugierten 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (T-Zell-unabhängiges Antigen) in beiden Behandlungsgruppen variierte. Eine positive Immunantwort, definiert als eine ≥ 4 -fache Zunahme des Antikörper-Titers gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Patienten in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Vumerity™ einnehmen, vor. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potenzielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.

Ergebnisse von Studien an gesunden freiwilligen Probanden deuten darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. In zwei Studien zu Dimethylfumarat an gesunden freiwilligen Probanden veränderte die Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor der Einnahme von Dimethylfumarat über eine Einnahmedauer von 4 Tagen bzw. von 4 Wochen das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht. Mögliche Risiken im Zusammenhang mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie sollten vor der gleichzeitigen Gabe von Vumerity™ bei Patienten mit schubförmig remittierender MS in Betracht gezogen werden. Eine langfristige (> 4 Wochen) kontinuierliche Anwendung von Acetylsalicylsäure wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglykosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten unter Vumerity™ erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Diroximelfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Vumerity™ während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Vumerity™ sollte in der

Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Vumerity™ auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus tierexperimentellen Studien mit Diroximelfumarat zeigten keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Diroximelfumarat und Dimethylfumarat werden nach oraler Anwendung schnell zu Monomethylfumarat metabolisiert, bevor sie in den systemischen Kreislauf gelangen. Die Nebenwirkungen nach Metabolisierung sind vergleichbar.

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Dimethylfumarat waren Hitzegefühl (35 %) und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe 14 %, Übelkeit 12 %, Abdominalschmerz 10 % und Schmerzen im Oberbauch 10 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in zwei pivotalen, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III und im Rahmen der Erfahrung nach dem Inverkehrbringen bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten häufiger berichtet wurden als bei mit Placebo behandelten Patienten, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen (SOC) zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig

($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen		
Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ¹	Nicht bekannt
	Herpes zoster ^{1,2}	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie ^{1,3}	Häufig
	Leukopenie	Häufig
	Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaxie ²	Nicht bekannt
	Dyspnoe ²	Nicht bekannt
	Hypoxie ²	Nicht bekannt
	Hypotonie ²	Nicht bekannt
	Angioödem ²	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Brennen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl ¹	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhoe ²	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ²	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Schmerzen Oberbauch	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht ¹	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht ¹	Häufig
	Arzneimittelbedingter Leberschaden ²	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen ²	Ketonkörper im Urin	Sehr häufig
	Albumin im Urin nachweisbar	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig

¹ Weitere Informationen siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

² Nebenwirkungen, die von nach dem Inverkehrbringen gemachten Erfahrungen stammen.

³ Lymphopenie wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie der Phase III zu Diroximelfumarat mit der Häufigkeit „sehr häufig“ berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hitzegefühl

In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat war bei Patienten unter Dimethylfumarat 240 mg zweimal täglich im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 5 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (*Flush*) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats), und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Dimethylfumarat auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mittelschwer war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Dimethylfumarat die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

In der doppelblinden Studie der Phase III zu Diroximelfumarat (siehe Abschnitt 5.1) wurde Hitzegefühl und Hitzewallung bei 32,8 % bzw. 1,6 % der Patienten unter Diroximelfumarat berichtet und bei 40,6 % bzw. 0,8 % der Patienten unter Dimethylfumarat. Es traten keine schwerwiegenden Ereignisse oder Behandlungsabbrüche aufgrund von Hitzegefühl auf.

Gastrointestinaltrakt

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) war bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats), und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Dimethylfumarat auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mittelschwer. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Dimethylfumarat brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei 1 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie mit Diroximelfumarat und Dimethylfumarat berichtet wurden, sind in Abschnitt 5.1 aufgeführt.

Leberfunktion

Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten Lebertransaminasewerte auf, die < dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die höhere Inzidenz von erhöhten Lebertransaminasewerten bei Patienten unter Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten

6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase auf das ≥ 3 -Fache des ULN wurden jeweils bei 5 % bzw. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Dimethylfumarat beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Lebertransaminasenwerte lagen bei unter 1 % und waren bei Patienten unter Dimethylfumarat oder Placebo vergleichbar. Erhöhungen der Transaminasen auf $\geq 3 \times$ ULN mit gleichzeitigen Erhöhungen des Gesamtbilirubins auf $\geq 2 \times$ ULN, die auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden hinweisen, wurden zwar nicht im Rahmen placebokontrollierter Studien beobachtet, wurden jedoch im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung infolge der Anwendung von Dimethylfumarat berichtet. Die Werte normalisierten sich nach dem Absetzen der Behandlung.

Lymphopenie

In der offenen, unkontrollierten Studie der Phase III zu Diroximelfumarat wurde die Behandlung bei Patienten mit bestätigten Lymphozytenzahlen $< 0,5 \times 10^9/l$, die ≥ 4 Wochen lang anhielten, abgebrochen.

In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Dimethylfumarat verringerten sich die durchschnittlichen Lymphozytenzahlen im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderten sich die Lymphozytenzahlen um ungefähr 30 % des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen $< 0,5 \times 10^9/l$ wurden bei < 1 % der mit Placebo behandelten Patienten und 6 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ wurden bei einem Patienten unter Dimethylfumarat und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

In (kontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien wiesen 41 % der mit Dimethylfumarat behandelten Patienten eine Lymphopenie auf (in diesen Studien definiert als Werte $< 0,91 \times 10^9/l$). Eine leichte Lymphopenie (Werte $\geq 0,8 \times 10^9/l$ und $< 0,91 \times 10^9/l$) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,8 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten und Patientinnen beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte $< 0,5 \times 10^9/l$), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 2 % der Patienten und Patientinnen beobachtet. In der Gruppe mit schwerer Lymphopenie blieb die Mehrheit der Lymphozytenwerte bei fortgesetzter Behandlung bei $< 0,5 \times 10^9/l$.

Darüber hinaus war in einer nicht kontrollierten, prospektiven Studie nach Markteinführung in Woche 48 der Behandlung mit Dimethylfumarat ($n = 185$) die Anzahl der CD4+-T-Zellen bei bis zu 37 % bzw. 6 % der Patienten und Patientinnen mäßig (Werte $\geq 0,2 \times 10^9/l$ bis $< 0,4 \times 10^9/l$) bzw. stark ($< 0,2 \times 10^9/l$) vermindert, während die CD8+-T-Zellen häufiger reduziert waren, mit bis zu 59 % der Patienten und Patientinnen mit Werten $< 0,2 \times 10^9/l$ und 25 % der Patienten und Patientinnen mit Werten $< 0,1 \times 10^9/l$.

Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen

Bei der Behandlung mit Dimethylfumarat wurden Fälle von JCV-Infektionen, die eine PML verursachten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine PML kann tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen. In einer der klinischen Studien entwickelte ein Patient / eine Patientin unter der Einnahme von Dimethylfumarat eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie (Lymphozytenzahlen überwiegend $< 0,5 \times 10^9/l$ über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ($> 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$ gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.

In einigen PML-Fällen, bei denen die T-Zell-Subpopulation zum Zeitpunkt der PML-Diagnose bestimmt wurde, waren die CD8+-T-Zellzahlen auf $< 0,1 \times 10^9/l$ gesunken, wobei die Abnahme bei den CD4+-T-Zellzahlen variierten (im Bereich von $< 0,05$ bis $0,5 \times 10^9/l$) und eher mit der Gesamtschwere der Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$) korrelierten. Demnach war der CD4+/CD8+-Quotient bei diesen Patienten und Patientinnen erhöht.

Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Dimethylfumarat und gleichermaßen bei Diroximelfumarat zu erhöhen, allerdings traten auch bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten und Patientinnen mit leichter Lymphopenie Fälle von PML auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten und Patientinnen im Alter von > 50 Jahren auf.

Bei der Anwendung von Dimethylfumarat wurden Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In der Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1.736 MS-Patienten und -Patientinnen mit Dimethylfumarat behandelt wurden, zeigten 5 % der Patienten und Patientinnen ein oder mehrere Herpes zoster-Ereignisse, die mehrheitlich leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten Patienten und Patientinnen, darunter auch diejenigen, die eine schwerwiegende Herpes zoster-Infektion hatten, zeigten Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten und Patientinnen mit Lymphozytenzahlen unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach der Markteinführung gemeldeten Herpes zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und klangen während der Behandlung ab. Zu den absoluten Lymphozytenzahlen bei Patienten und Patientinnen mit Herpes zoster-Infektion nach Markteinführung liegen nur begrenzte Daten vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten und Patientinnen eine mäßige ($< 0,8 \times 10^9/l$ bis $0,5 \times 10^9/l$) oder schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ bis $0,2 \times 10^9/l$) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laboranomalien

In den placebokontrollierten Studien zu Dimethylfumarat waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Dimethylfumarat behandelten Patienten und Patientinnen (45 %) höher als bei Placebo-behandelten Patienten und Patientinnen (10 %). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.

Die Spiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D sanken bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten und Patientinnen im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Rückgang

gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 2 von 25 % versus 15 %) und die Spiegel des Parathormons (PTH) stiegen bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten und Patientinnen im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Anstieg gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 2 von 29 % versus 15 %). Die durchschnittlichen Werte für beide Parameter blieben innerhalb normaler Grenzen.

Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten mit Dimethylfumarat beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Vumerity™ bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In berichteten Fällen von Überdosierungen stimmten die beschriebenen Symptome mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Diroximelfumarat zu erhöhen, noch ist ein Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 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.

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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.

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Der EPAR enthält im Abschnitt 2.7 außerdem noch folgende Angaben hinsichtlich der Sicherheitsbedenken und des Pharmakovigilanzplans [3].

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • PML • Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl • DILI
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster) • maligne Erkrankungen • Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang • Wechselwirkungen mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen
Bereiche mit fehlenden Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit • Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind • Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung • Sicherheitsprofil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung • Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung • Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen
<p>DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (Drug-Induced Liver Injury); PL: Package Leaflet; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; SmPc: Fachinformation (Summary of Product Characteristics)</p>	

Tabelle 3-17: Zusammenfassung laufender und geplanter zusätzlicher Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie und Beschreibung der Studie	Zusammenfassung der Ziele	Für DRF relevante Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits-termine
<i>Kategorie 1 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
Keine				
<i>Kategorie 2 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine				
<i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
Geplante Studien				
Vumerity (Diroximel-fumarat) Pregnancy Exposure Registry (272MS401)	<u>Primäres Ziel:</u> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich mütterlicher, fetaler und kindlicher Ergebnisse von Frauen mit MS, die während der Schwangerschaft DRF ausgesetzt waren, mit 2 nicht exponierten Vergleichs-populationen. 	<ul style="list-style-type: none"> Auswirkungen auf den Ausgang der Schwanger-schaft 	Finaler CSR	Q1/2033
Vumerity (Diroximel-fumarat) Registry-Based Safety Study (title pending)	<u>Primäres Ziel:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Langzeitsicher-heit von DRF. 	<ul style="list-style-type: none"> Langzeitsicher-heitsprofil 	Ausstehend	Ausstehend
Laufende Studien				
Phase 3, open-label study to evaluate the long-term safety and tolerability of ALKS 8700 in	<u>Primäres Ziel:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von DRF für bis 	<ul style="list-style-type: none"> Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl DILI 	Laufend Finaler CSR	Q2/2022

Studie und Beschreibung der Studie	Zusammenfassung der Ziele	Für DRF relevante Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits- termine
adults with relapsing-remitting multiple sclerosis (EVOLVE-MS-1)	<p>zu 96 Behandlungs- wochen bei erwachsenen Teilnehmern mit RRMS.</p> <p><u>Sekundäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Behandlungseffektes im Laufe der Zeit bei erwachsenen Teilnehmern mit RRMS, die mit DRF behandelt wurden. 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster) • malignome Erkrankungen • Wechselwirkungen mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen • Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit • Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung 		
A Multicenter, Global, Observational Study to Collect Information on Safety and to Document the Drug Utilization of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) When Used in Routine Medical Practice in the Treatment of Multiple Sclerosis (109MS401 - ESTEEM)	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Inzidenz, der Art und des Musters von SUE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Infektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen), Leberereignisse, Malignome und Nierenerkrankungen sowie von UE, -die bei Patienten mit MS, die mit 	<ul style="list-style-type: none"> • Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl • DILI • Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (außer PML) • Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind • Sicherheitsprofil bei Patienten mit 	Laufend Finaler CSR	Q4/2024

Studie und Beschreibung der Studie	Zusammenfassung der Ziele	Für DRF relevante Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits- termine
	<p>Tecfidera behandelt werden, zum Abbruch der Behandlung führen.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung von Verschreibungs- und Anwendungsmustern für Tecfidera in der klinischen Routine bei Patienten mit MS. • Bewertung der Wirksamkeit von Tecfidera auf die MS-Krankheitsaktivität und die Behinderungsprogression in der klinischen Routine gemäß des EDSS (Expanded Disability Status Scale) und Informationen zu MS-Rezidiven. <p>Bewertung der Wirkung von Tecfidera auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen und die Arbeitsproduktivität.</p>	<p>Nierenfunktionsstörung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsprofil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung • Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung • Wechselwirkungen mit nephrotoxischen Medikamenten, die zu Nierentoxizität führen • Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen 		
<p>CSR: Clinical Study Report; DILI: Arzneimittelinduzierte Leberschädigung (Drug-Induced Liver Injury); DRF: Diroximelfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; PML: Progressive multifokale</p>				

Studie und Beschreibung der Studie	Zusammenfassung der Ziele	Für DRF relevante Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits-terme
Leukenzephalopathie; Q: Quartal; MS: Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
PML	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und PL Abschnitt 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Fallberichte von PML werden mit jedem PSUR eingereicht und anhand standardisierter Kriterien bewertet.</p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Keine.</p>
Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und PL Abschnitt 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Phase 3, long-term safety and tolerability of ALKS 8700 (DRF Study ALK8700-A301).</p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	
Arzneimittel-induzierte Leberschädigung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und PL Abschnitt 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Phase 3, long-term safety and tolerability of ALKS 8700 (DRF Study ALK8700-A301).</p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 und PL Abschnitt 4.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Phase 3, long-term safety and tolerability of ALKS 8700 (DRF Study ALK8700-A301).</p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>
Maligne Erkrankungen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheit)</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Gezielter Follow-up-Fragebogen</p>

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Phase 3, long-term safety and tolerability of ALKS 8700 (DRF Study ALK8700-A301).</p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>
Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.6, 5.3 und PL Abschnitt 2.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Vumerity (Diroximel Fumarate) Prospective MS Pregnancy Exposure Registry (DRF Study 272MS401). Interim reports will be submitted with each PSUR.</p>
Wechselwirkungen mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.5 und PL Abschnitt 2.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<i>Bereiche mit fehlenden Informationen</i>		
Langzeit- Wirksamkeit und Sicherheit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.8 und 5.1.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Phase 3, long-term safety and tolerability of ALKS 8700 (DRF Study ALK8700-A301).</p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p> <p>Registry-based safety study</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitte 4.2 und 5.2.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Observational study (Tecfidera Study 109MS401).</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 und PL Abschnitt 2.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u></p> <p>Keine.</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p>

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	Observational study (Tecfidera Study 109MS401).
Sicherheitsprofil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.4 und PL Abschnitt 2. <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Observational study (Tecfidera Study 109MS401).
Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC Abschnitt 4.4 und PL Abschnitt 2. <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Observational study (Tecfidera Study 109MS401).
Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von</u>

Sicherheitsaspekt	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen	SmPC Abschnitt 4.5 und PL Abschnitt 2. <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.	<u>Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</u> Keine. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Observational study (Tecfidera Study 109MS401).
DRF: Diroximelfumarat; MS: Multiple Sklerose; PL: Package Leaflet; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report); SmPc: Fachinformation (Summary of Product Characteristics)		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 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.

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die Fachinformation von DRF verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assesement report - Anhang II.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assesement report (Stand: November 2021).

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand: November 2021 [1].

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand: November 2021).