

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fingolimod (Gilenya®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

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

Stand: 04.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	8
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	8
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	127
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	128
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	128

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel (Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (53)).....	22
Tabelle 3-2: Diagnosen nach ICD-10-GM-Codes der Krankheitsgruppe „ <i>Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS</i> “	27
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.....	34
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.....	35
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel	36
Tabelle 3-6: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl GKV-Patienten (Non-Responder). 38	
Tabelle 3-7: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf TRANSFORMS-Studie	39
Tabelle 3-8: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf IMS-Verordnungsdaten	40
Tabelle 3-9: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf TRANSFORMS-Studie und IMS-Verordnungsdaten (gemittelt)	41
Tabelle 3-10: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der MS innerhalb der nächsten 5 Jahre	42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	74
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 65 %..... 83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3- 1: MS-bedingte Symptome nach Häufigkeit der Nennung bei n = 5.445 Patienten des deutschen MS-Registers (47)	18
Abbildung 3- 2: Herleitung der oberen und unteren Grenze der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels.....	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
AP	Alkalische Phosphatase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve [area under curve]
AV	atrioventrikulär
bpm	Herzfrequenz [beats per minute]
CYP	Cytochrome P450
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie [Disease modifying therapy]
EKG	Elektrokardiogram
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Ebstein Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EQ-5D Gesundheitsfragebogen (5 Dimensionen)
EU	Europäische Union
FEV ₁	Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GA	Glatirameracetat
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HPS	Hämophagozytisches Syndrom
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Abkürzung	Bedeutung
IFN	Interferon
IMS	Institut für Medizinische Informatik [IMS Institute for Healthcare Informatics]
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
KKNMS	Kompetenznetz Multiple Sklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MwSt	Mehrwertsteuer
PKV	Private Krankenversicherung
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose [Relapsing Remitting Multiple Sclerosis]
RSAV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
ULN	Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal]
VZV	Varicella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Fingolimod (Gilenya®) ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt (1):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Am 23.05.2014 wurde das Anwendungsgebiet von Fingolimod (Gilenya®) für die Gruppe erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (IFN-beta) erweitert um die Vorbehandlung mit weiteren krankheitsmodifizierenden Therapien (2): Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.

Das vorliegende Dokument bezieht sich ausschließlich auf die Gruppe erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. In Übereinstimmung mit dem Beratungsgespräch vom 04.12.2013 wird auf die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS im Rahmen dieses Dokuments nicht eingegangen, da diese Gruppe nicht von der Zulassungsänderung des zu bewertenden Arzneimittels betroffen ist (3).

Die Gruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie wird entsprechend der Vollständigkeit der Vorbehandlung in zwei Subpopulationen aufgeteilt (3):

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr)

Im Folgenden kurz: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr)

Im Folgenden kurz: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet der hochaktiven schubförmig-remittierend verlaufenden MS trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie gemäß zugelassener Indikation (1) lautet für die beiden Subpopulationen wie folgt:

- a) Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr:

IFN-beta 1a oder 1b oder Glatirameracetat. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr wurde IFN-beta 1a (Avonex®) vom pharmazeutischen Unternehmer gewählt.

- b) Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr:

Fortführung der begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernd)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr wurde IFN-beta 1a (Avonex®) vom pharmazeutischen Unternehmer gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 04.12.2013 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-098).

Der G-BA hat für die Gruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie im Anwendungsgebiet von Fingolimod (Gilenya®) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt (gemäß Beratungsprotokoll vom 28. Januar 2014) (3):

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig—remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie: Fortführung der begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd)

Dies wurde für den genauen Wortlaut der Zulassungsänderung (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit *mindestens* einer krankheitsmodifizierenden Therapie) im Mai 2014 schriftlich durch den G-BA wie folgt bestätigt (4) (Veränderungen im Vergleich zur vorherigen Festlegung sind *kursiv* gedruckt):

- a) Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben (Dauer der Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie ≥ 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie: Glatirameracetat oder IFN-beta 1a oder 1b. Die Umstellung erfolgt in Abhängigkeit von der Vortherapie.

- b) Patienten mit hochaktiver schubförmig—remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität, die noch keine ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben (Dauer der Vorbehandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr):

zweckmäßige Vergleichstherapie: Fortführung der mit *Glatirameracetat oder Beta-Interferon* begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus (normalerweise mindestens ein Jahr andauernd). *Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder Beta-Interferon mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen.*

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 04.12.2013 stattgefunden (3). Darin wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie oben beschrieben festgelegt und nach erfolgter Zulassungsänderung schriftlich bestätigt (4).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-098) (3) sowie der Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nach erfolgter Zulassungsänderung vom 28.05.2014 (4). Darüber hinaus wurde die Fachinformation zu Gilenya® herangezogen (1).

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. Novartis. Fachinformation Gilenya 0,5 mg (Stand: 2014). 2014.
2. Novartis. Antrag zur Änderung des Typs II der bestehenden Indikation von Gilenya (Application for Variation to a Marketing Authorisation) vom 01. Juli 2013. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-098. Datum des Gesprächs: 04.12.2013. 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Label Change von Gilenya 2014.

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 Erkrankung

MS ist nach heutigem Kenntnisstand eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die die Myelinhüllen im Zentralen Nervensystem (ZNS) angreift, zu neurologischer Symptomatik und häufig zu schwerer Behinderung führt. MS ist eine häufige Ursache für neurologische Behinderung bei jüngeren Erwachsenen. Das Hauptmanifestationsalter liegt um das 30. Lebensjahr, wobei Frauen zwei- bis dreimal so häufig von der schubförmigen MS betroffen sind wie Männer (1). Neben genetischen Faktoren, an MS zu erkranken, wird die Bedeutung von Umweltfaktoren diskutiert (2-5). Zu diesen Faktoren gehören neben viralen Infektionen eine geringe Sonnenexposition, ein niedriger Vitamin D-Spiegel und Rauchen (6-9).

Man unterscheidet unterschiedliche Stadien und Verläufe (9):

- klinisch isoliertes Syndrom (KIS)
- schubförmig-remittierende MS (RRMS – Relapsing Remitting MS)
- sekundär progrediente MS (SPMS)
- primär progrediente MS (PPMS)

Als Anfangsstadium der klinischen Erkrankung wird das KIS beschrieben. Bei Auftreten einer erstmaligen typischen klinischen Symptomatik, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hinweist, fehlen die klassischen Kriterien der zeitlichen Dissemination (9).

Nur bei ca. 10 – 15 % der Patienten verläuft die Krankheit nicht schubförmig (9, 10). Bei ihnen beginnt die MS bereits mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome. Diese Form der MS wird als primär progrediente MS (PPMS) bezeichnet. Es entwickelt sich im Krankheitsverlauf häufig eine über Jahre zunehmende spastische Gehstörung, seltener auch ein progredientes zerebelläres Syndrom. Bei dieser Verlaufsform finden sich deutlich weniger entzündliche Veränderungen im kranialen MRT (8, 9).

Bei über 80 % der Patienten beginnt die MS klinisch mit einem schubförmigen Verlauf (9). RRMS ist gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Anfälle (Schübe) mit neurologischen Symptomen, gefolgt von einer vollständigen oder partiellen Funktionserholung. Häufige

Frühsymptome sind Sensibilitätsstörungen, Gehstörungen mit häufig belastungsabhängiger Schwäche der Beine und Gangunsicherheiten sowie einseitige Optikusneuritiden (9, 11). Bei den meisten Patienten bilden sich die Symptome eines Schubs innerhalb von 6 – 8 Wochen zurück. Bleiben neu aufgetretene Beschwerden über 6 Monate bestehen, sinkt die Rückbildungswahrscheinlichkeit auf unter 5 % (9, 12).

Nach Leray (13) lässt sich die Krankheit in zwei Phasen unterteilen. Während der Krankheitsverlauf in der ersten Phase unterschiedlich und möglicherweise beeinflussbar ist, verläuft MS in der zweiten Phase der Krankheit weitgehend uniform.

Beim natürlichen Verlauf der unbehandelten Erkrankung liegt die Schubrate initial bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr und nimmt dann in den Folgejahren kontinuierlich ab (9, 10). Ab einem bestimmten Grad der Behinderung schreitet die Krankheit bei der schubförmigen Verlaufsform ähnlich rasch fort wie in der progredienten Verlaufsform (14).

Unbehandelt kommt es bei mindestens der Hälfte der Patienten nach durchschnittlich 10 Jahren zu einer sekundären Progredienz (SPMS). Diese ist gekennzeichnet durch eine schleichende Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen, im späteren Verlauf meist ohne zusätzliche Schübe. Der chronisch progrediente Verlauf ist definiert durch eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen über mindestens 6 Monate hinweg. Eine hohe Anzahl von Schüben innerhalb der ersten beiden Krankheitsjahre ist oft mit rascherer Progredienz im weiteren Krankheitsverlauf verbunden (9, 15).

Fingolimod wurde für die Behandlung von Patienten mit RRMS entwickelt und zugelassen. Im Weiteren wird daher lediglich auf diese Form eingegangen.

Schubförmig-remittierende MS (RRMS)

Schübe werden als die klinische Expression von akuten entzündlichen, fokalen Läsionen verstanden, während die Progression der Behinderung eine inkomplette Erholung der neurologischen Funktionen bzw. eine chronische Demyelinisierung, Axonverluste und Gliosis widerspiegelt (16).

Das Fortschreiten der Behinderung wird höchstwahrscheinlich vom Zusammenspiel zwischen Axon- beziehungsweise Gliaschädigung und endogenen Reparaturmechanismen bestimmt (17, 18).

Wird MS nicht behandelt, bedeuten symptomfreie Intervallzeiten keineswegs, dass sich die MS nicht weiterentwickelt. Vielmehr schreitet der Abbau der Nervenzellen im Gehirn kontinuierlich voran, wie sich an der zunehmenden Zahl und Größe der Läsionen im Gehirn nachweisen lässt (19, 20). Der zunächst schubförmige Verlauf der Erkrankung geht unbehandelt nach etwa 10 Jahren bei der Hälfte der Patienten in einen langsam fortschreitenden Verlauf über.

Der individuelle Verlauf der MS bei einem Patienten ist schwer vorherzusagen, da die Krankheit sehr heterogen ist (21). Männer haben eine ungünstigere Prognose als Frauen, ebenso ist ein

spätes Auftreten von MS und Rauchen mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Patienten mit überwiegend visuellen oder sensorischen Symptomen hingegen haben eine bessere Prognose als diejenigen mit motorischen Funktionsstörungen oder Gleichgewichtsproblemen (22, 23).

Zu den mittels MRT erhobenen Variablen, die mit einer schnelleren Krankheitsprogression korreliert sein können, gehören eine hohe Anzahl und ein hohes Gesamtvolumen von T1- und T2-Läsionen im MRT (24, 25) und das Vorliegen von Gadolinium (Gd)-anreichernden Läsionen bei Auftreten der Krankheit (26, 27). Bei entsprechender Schubhäufigkeit wird bei Vorliegen einer oder mehrerer Gd-anreichernder Läsionen oder einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten Untersuchung von einer rasch fortschreitenden schweren RRMS gesprochen. Bei vortherafierten Patienten spricht man bereits bei 9 T2-hyperintensiven Läsionen und mindestens 1 Gd-anreichernden Läsion von einem hochaktiven Verlauf (28). Außerdem korrelieren eine frühe Hirnatrophie (29), Läsionen im Rückenmark oder in der infratentoriellen Region (27, 30, 31) und auffällige MRT-Befunde bei Patienten mit Sehnervenentzündung (32) mit einer raschen Progression im weiteren Krankheitsverlauf.

Zudem ist die Veränderung einer MS-bedingten Hirnatrophie ein klinisch relevanter Prädiktionsfaktor für die Progression der kognitiven und physischen Behinderung (33, 34).

Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass es bislang keinen zuverlässigen Prädiktor gibt, der langfristig körperliche Behinderung vorherzusehen vermag.

Diagnose

Da MS eine Vielzahl von Symptomen verursacht, welche die neurologischen Schädigungen in verschiedenen Teilen des ZNS widerspiegeln, gibt es keinen einfachen diagnostischen Test. Bis Ende der 90er Jahre fanden die von Poser entwickelten Kriterien breite Anwendung (35); diese erfordern für eine definitive Diagnose mindestens zwei klinische Schübe. 2001 wurden sie durch die McDonald-Kriterien ersetzt, welche die Verfügbarkeit von MRT-Befunden berücksichtigen. Die 2010 revidierten McDonald-Kriterien werden in den USA, Deutschland, Frankreich, Italien und Japan eingesetzt (36, 37).

Die McDonald-Kriterien erlauben mittels definierter Läsionsnachweise im MRT den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination der Herde und haben damit den großen Vorteil, dass eine MS wesentlich frühzeitiger, bereits nach einem ersten Schub, mit besserer Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden kann (38-40). Eine rechtzeitige, objektive Diagnose von MS kommt den Patienten zugute, da in den ersten Phasen der Erkrankung ein akuter Axonverlust im Vordergrund steht und das relative Risiko einer Progression bestimmt (41, 42).

Einteilung der Krankheitsstadien

Die Symptomatik bei MS ist durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensitivitätsstörungen gekennzeichnet. Die Erkrankung hat einen äußerst variablen und unvorhersehbaren Verlauf, der die Bewertung der Krankheitsprogression erschwert. Klinisch unterscheiden sich milde bis

schwere, hochaktive Verläufe, die teilweise auch schlecht auf bisher verfügbare Basistherapien ansprechen (Therapieversager) (43). Verläufe rasch fortschreitender, schwerer RRMS sind dabei gekennzeichnet durch eine hohe Zahl an Schüben, die mit einer Behinderungsprogression assoziiert sind (Definition siehe Fingolimod-Indikation, Modul 2, Tabelle 2-4).

Die Einteilung des Behinderungsgrades der MS-Patienten erfolgt in der neurologischen Praxis üblicherweise mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (44). Der EDSS-Score beginnt bei 0 (normaler neurologischer Befund), endet bei 10 (Tod durch MS) und ist in Halbpunkteschritte unterteilt. Um eine echte, anhaltende Progression von entzündlicher, schubförmiger Krankheitsaktivität oder -variabilität zu unterscheiden, wird empfohlen, dass eine Änderung des EDSS-Wertes um einen Punkt durch eine zweite Bewertung nach 3 oder 6 Monaten zu bestätigen ist. Die Unterteilungsgrenzen nach EDSS-Werten wurden wie folgt festgelegt: bis 3,5 gehfähig, von 4,0 bis 6,0 eingeschränkt gehfähig und ab 6,5 an einen Rollstuhl gebunden.

Krankheitslast

RRMS ist eine fortschreitende schubförmige Krankheit, die häufig mit zunehmender Behinderung einhergeht. Eine irreversible Behinderung resultiert bei RRMS aus zwei verschiedenen Mechanismen: aus der nicht vollständigen Wiederherstellung der neurologischen Funktion nach Schüben und aus den begleitenden chronisch-neurodegenerativen Prozessen.

Mortalität

Die Mortalität ist durch die Erkrankung erhöht: Anhand der Daten des seit 1956 bestehenden MS-Registers in Dänemark haben Bronnum-Hansen et al. (45) nachgewiesen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Männern und Frauen mit MS geringer ist als die einer entsprechenden Vergleichspopulation. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass das Suizidrisiko bei MS-Patienten im Schnitt doppelt so hoch ist wie in der Normalbevölkerung (46). Die Verkürzung der Lebensdauer beträgt im Median 10 Jahre, wobei es keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt. In 56,4 % der Fälle waren MS-bedingte Begleitprobleme die Todesursache (Männer: 54,4 %, Frauen: 58,2 %).

Morbidität

RRMS-Erkrankte weisen eine Symptomatik auf, die durch die Schubartigkeit der neurologischen Ausfälle charakterisiert ist. Untherapiert treten Schübe ca. 1,8 mal im Jahr auf und die Patienten können nach einem Schub eine teilweise bis völlige Remission erfahren (9). Es besteht die Gefahr, dass die während der Schübe auftretenden Symptome nicht vollständig abklingen, sondern zu bleibenden Beschwerden und Behinderungen führen. Daher hat die Häufigkeit der Schübe auch einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Zudem führen häufige und schwere Schübe zu einer schlechteren Prognose. Ein Progressionsprädiktor ist dabei die Schubfrequenz innerhalb der ersten 2 Jahre der RRMS (9, 15).

Unbehandelt kommt etwa die Hälfte der RRMS-Patienten nach ungefähr 10 Jahren bereits in das Stadium der sekundären Progression (9), in der immer noch Schübe auftreten können, die jedoch eine geringe Rückbildungstendenz haben. Bei neuen Schüben kommt es zum Wiederauftreten oder zur Verschlechterung von bestehenden oder früher schon aufgetretenen Symptomen, die bei ungefähr 20 % der Schübe mit neuen Krankheitszeichen einhergehen (43). Die Symptome und Beschwerden nehmen also mit zunehmender Dauer der Erkrankung an Zahl und Ausprägung zu. Nach der Auswertung der Angaben des 2001 eingerichteten MS-Registers in Deutschland ergab sich folgende Symptomliste (vgl. (47)):

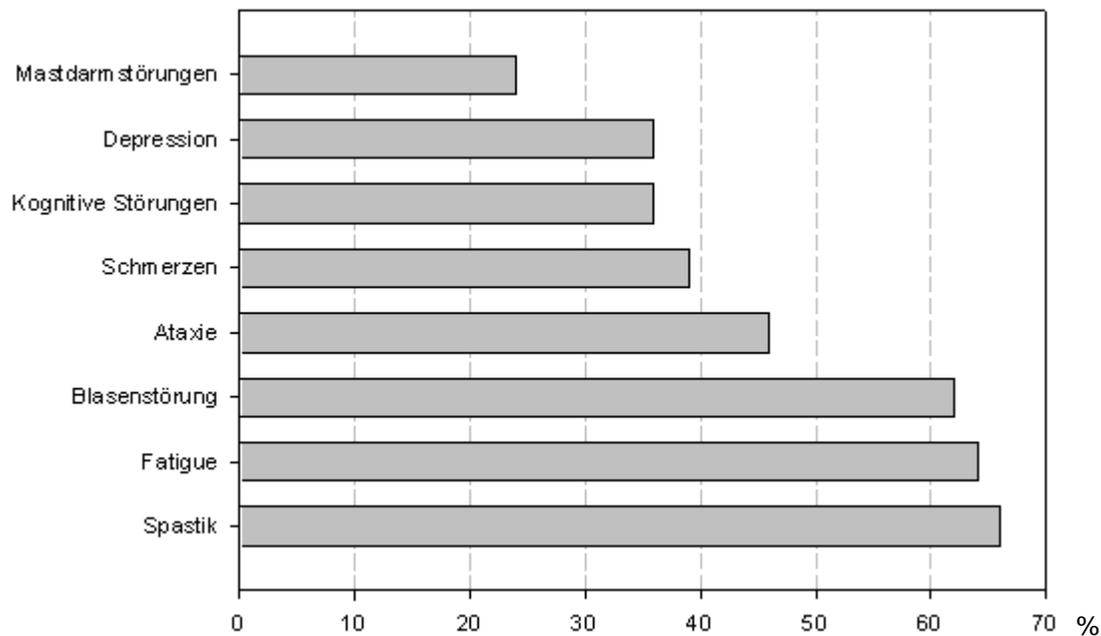


Abbildung 3- 1: MS-bedingte Symptome nach Häufigkeit der Nennung bei n = 5.445 Patienten des deutschen MS-Registers (47)

Die häufigsten Symptome sind Spastiken, Fatigue und Blasenstörungen. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Schmerzsymptome wird von fast der Hälfte der Betroffenen (47 %) in Anspruch genommen. Spastiken (38 %), Blasenstörungen (36 %) und Mastdarmstörungen (26 %) machen ebenfalls in vielen Fällen eine medikamentöse Therapie erforderlich. Depressionen sind das am häufigsten, vorrangig medikamentös (56 %) behandelte Symptom (47).

Weitere Komorbiditäten resultieren hauptsächlich aus der MS-bedingten körperlichen Inaktivität bzw. Immobilität. Dazu zählen Frakturen durch eine erhöhte Fallneigung aufgrund von Muskelatropien und einem unsicheren Gang, sowie in Folge einer Osteoporose. Besonders die Osteoporose, vorrangig im Bereich der Wirbelsäule, geht auf eine krankheitsbedingte Inaktivität mit fehlendem mechanischem Anreiz zur Bildung von Knochensubstanz und –architektur zurück.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Progression der Erkrankung sind aufgrund der zunehmenden Behinderung physische und soziale Funktionen beeinträchtigt (48).

Bei einer bislang nicht mit verlaufsmodifizierenden Therapiemöglichkeiten behandelten Patientengruppe (n = 1.157) mit RRMS stehen Ergebnisse zur Lebensqualität erhoben mit dem EQ-5D zur Verfügung (49). Hier zeigte sich bei mehr als einem Drittel der Patienten, die im Median eine Krankheitsdauer von 13 Monaten aufwiesen, eine deutliche Einschränkung in den Bereichen Mobilität (38 %) und Aktivität (40 %); noch häufiger wurden Probleme mit Schmerz bzw. körperlichen Beschwerden (48 %) sowie mit Angst und Niedergeschlagenheit (48 %) berichtet.

Nach der Veröffentlichung von Induruwa et. al. (50) ist Fatigue das Symptom, das am häufigsten von MS-Patienten berichtet wird, zwischen 50 % und 80 % der Patienten sind von diesem Symptom betroffen. Für viele Patienten, ist die Fatigue das Symptom, das sie am stärksten in ihrem Alltag einschränkt.

Sehr deutlich wird der Einfluss der Erkrankung an den Daten zum Beschäftigungsstatus. Mit steigendem EDSS verändern sich die Anteile an Patienten, die Vollzeit arbeiten, Teilzeit arbeiten oder nicht mehr arbeiten können. Eine Untersuchung in Deutschland zeigte, dass mit einem EDSS von < 2 noch 77,3 % der Patienten Vollzeit und 15,9 % Teilzeit beschäftigt sind (49). Mit EDSS-Werten von 2-4 steigen die Anteile der nur Teilzeit oder gar nicht mehr arbeitsfähigen Patienten auf 20,5 % bzw. 24,3 %. Patienten. Mit einem EDSS-Wert von ≥ 4 sind die Patienten bereits in 52,5 % der Fälle nicht mehr arbeitsfähig, 19,5 % arbeiten Teilzeit; lediglich 28 % der MS-Patienten mit einem EDSS-Wert ≥ 4 befinden sich noch in einem Vollzeitbeschäftigungsverhältnis.

Charakterisierung der Zielpopulation

Fingolimod (Gilenya®) ist gemäß Fachinformation als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt (51):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens 1 Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die Zielpopulation ist entsprechend Abschnitt 3.2.4 definiert als die Anzahl der Patienten in der GKV, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (vgl. Tabelle 3-11).

Das vorliegende Dokument bezieht sich ausschließlich auf die Gruppe erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender MS mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Auf die Gruppe der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS wird im Rahmen dieses Dokuments nicht eingegangen, da diese Gruppe nicht von der Zulassungsänderung des zu bewertenden Arzneimittels betroffen ist (52).

Die Gruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie wird entsprechend der Dauer der Vorbehandlung in zwei Subpopulationen aufgeteilt:

- a) Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr
- b) Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

RRMS ist eine chronische, entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des ZNS, die mit zunehmender Behinderung und abnehmender Lebensqualität einhergeht (48, 49). Schutz und Reparatur des Nervensystems sind für die Therapie der MS genauso wichtig wie die Verringerung der Entzündung.

Um den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung von MS-Patienten zu erfüllen, sind neue Therapien erforderlich, die

- eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf Schubreduktion und Behinderungsprogression bieten,
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken,
- neben der antiinflammatorischen Wirkung auch neuroprotektive Effekte im ZNS aufweisen,
- über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen und
- keiner Injektion bedürfen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Beta-Interferon und Glatirameracetat gelten als Goldstandard in der Basistherapie der RRMS (9). Weitere Medikamente zur MS-Therapie sind in Tabelle 3-1 beschrieben.

Tabelle 3-1: Übersicht im Anwendungsgebiet eingesetzter Arzneimittel (Gliederung gemäß Therapieempfehlung der DGN/KKNMS – Ergänzung der Online-Ausgabe 2014 (53))

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
Milde / moderate Verlaufsform		
Dimethylfumarat		
<ul style="list-style-type: none"> Tecfidera® 	240 mg 2x/Tag magensaftresistente Hartkapseln, p.o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.
Glatirameracetat		
<ul style="list-style-type: none"> Copaxone® 	20 mg, jeden Tag Injektion, s.c.	Erstmaliges demyelinisierendes Ereignis und hohes Risiko für klinisch gesicherte MS. Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten mit schubförmig-remittierender MS. Copaxone® ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.
Interferon beta 1a		
<ul style="list-style-type: none"> Avonex® 	30 µg (0,5 ml Lösung), einmal wöchentlich Injektion, i.m.	Erstmaliges demyelinisierendes Ereignis und hohes Risiko für klinisch gesicherte MS. Patienten mit schubförmiger MS.
<ul style="list-style-type: none"> Rebif® 	44 µg, dreimal wöchentlich Injektion, s.c.	Erstmaliges demyelinisierendes Ereignis und hohes Risiko für klinisch gesicherte MS. Patienten mit schubförmiger MS.
Interferon beta 1b		
<ul style="list-style-type: none"> Extavia® 	250 µg, jeden 2. Tag Injektion, s.c.	Erstmaliges demyelinisierendes Ereignis und hohes Risiko für klinisch gesicherte MS. Patienten mit schubförmiger MS. Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
<ul style="list-style-type: none"> Betaferon® 	250 µg, jeden 2. Tag Injektion, s.c.	Erstmaliges demyelinisierendes Ereignis und hohes Risiko für klinisch gesicherte MS. Patienten mit schubförmiger MS. Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
Teriflunomid		
<ul style="list-style-type: none"> Aubagio® 	14 mg/Tag Tabletten, p.o.	Erwachsene Patienten mit RRMS.
(Alternativtherapie)		
Azathioprin		
<ul style="list-style-type: none"> Imurek® 	2 – 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag Injektion, i.v.	Imurek® ist angezeigt bei schubförmiger MS, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
		bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
Immunglobuline		
<ul style="list-style-type: none"> • Gamunex® • Octagam® 	--	Keine MS-Zulassung. Gemäß DGN Therapieleitlinie (9) ist der Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.
(Hoch-) aktive Verlaufsform		
Alemtuzumab (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> • Lemtrada® 	12 mg/Tag i.v. als Infusion (1. Phase: 5 Tage; 2. Phase nach 12 Monaten: 3 Tage)	Erwachsene Patienten mit aktiver RRMS.
Fingolimod (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> • Gilenya® 	0,5 mg, täglich Hartkapseln, p.o.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierender MS bei: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder - Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender MS.
Natalizumab (1. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> • Tysabri® 	300 mg, einmal alle 4 Wochen Infusion, i.v.	Krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig-remittierender MS bei: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon oder Glatirameracetat oder - Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig-remittierend verlaufender MS.
Mitoxantron (2. Wahl)		
<ul style="list-style-type: none"> • Ralenova® 	12 mg/m ² Körperoberfläche, alle 3 Monate Injektion / Infusion, i.v.	Nicht-rollstuhlpflichtige Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS mit einem EDSS von 3 bis 6 mit und ohne überlagernde Schübe bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium befinden.
(Alternativtherapie)		
Cyclophosphamid		
<ul style="list-style-type: none"> • Endoxan® 	--	Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der MS
		fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren (9).

Die in Tabelle 3-1 genannten Medikamente zur Immunmodulation und Immunsuppression greifen in das Krankheitsgeschehen ein. Neben diesen krankheitsmodifizierenden Medikamenten ist die symptomatische Therapie der MS wichtiger Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts. Sie beinhaltet sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Maßnahmen, wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, psychologische Therapie einschließlich der multimodalen Rehabilitation. Ziel der symptomatischen MS-Therapie ist es, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen sowie mögliche Komplikationen dieser Symptome zu vermeiden. Insgesamt soll damit eine Steigerung der Lebensqualität der MS-Betroffenen erzielt werden (9).

Bedarfsdeckung durch Fingolimod

RRMS ist eine fortschreitende schubförmige Krankheit, die häufig mit zunehmender Behinderung und verringerter Lebensqualität einhergeht (49). Ziel einer modernen Therapie ist somit eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf Schubreduktion und Behinderungsprogression. Dafür muss eine Therapie neben der antiinflammatorischen Wirkung auch neuroprotektive Effekte im ZNS aufweisen. Hierdurch kann auch die Unabhängigkeit der Patienten im Alltag länger erhalten sowie eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden (48).

Fingolimod ist eine zielgerichtete Therapie mit klar definiertem Wirkansatz. Fingolimod wirkt über das S1P-Rezeptor-System, das sowohl peripher als auch zentral nachweisbar ist. Neben der Wirkung auf das periphere Immunsystem werden daher auch direkte neuroprotektive Effekte auf das ZNS postuliert. Damit deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass Fingolimod sowohl auf die entzündliche Autoimmunattacke als auch die fokale und diffuse Neurodegeneration der MS wirkt (54).

Entsprechend kann die Anwendung von Fingolimod zu einer Verringerung der Läsionen in der Kernspintomografie und einer Reduktion der Schubrate führen. Damit verbunden wurde auch eine Reduktion der Behinderungsprogression nachgewiesen (55-57).

Aus dem in Modul 2 beschriebenen Wirkmechanismus von Fingolimod ist ersichtlich, dass die pharmakodynamischen Effekte im peripheren Immunsystem selektiv, nach Absetzen meist vollständig reversibel und deshalb sehr gut steuerbar sind.

Die einmal tägliche orale Gabe kann zur Steigerung der Patientenzufriedenheit mit der Therapie beitragen, was als patientenrelevant anzusehen ist. Die derzeit gängigen Therapien bei Patienten mit (hoch-)aktiven Verlaufsformen sind parenteral zu verabreichen. Bei einem relevanten Anteil der Patienten führen die regelmäßigen Injektionen zu Reaktionen an den Injektionsstellen, wie z. B. Entzündungen, Schmerzen, Schwellungen und Nekrosen (58-62). Diese sind schmerzhaft und wirken sich signifikant auf das Wohlbefinden der Patienten aus (63). Die aus der Applikationsform resultierenden Nebenwirkungen reduzieren die Therapieadhärenz (64, 65). Überdies sind Patienten mit fortgeschrittener Behinderung und motorischen Einschränkungen bei der Injektion auf Hilfe von Angehörigen oder Pflegepersonal angewiesen. Deswegen besteht die Notwendigkeit eine anwenderfreundliche Applikation, beispielsweise in oraler Form, anzubieten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

MS betrifft weltweit geschätzt bis zu 2,3 Millionen Menschen (66). Die Erkrankungshäufigkeit ist hierbei bezogen auf die globale Gesamtbevölkerung nicht gleichmäßig verteilt, da sie mit der geographischen Entfernung vom Äquator ansteigt. Vorwiegend tritt die MS in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf (67). Die jährliche Inzidenz liegt global bei ca. 3,5–5 pro 100.000 Einwohner (9). Frauen sind etwa 2,5mal so häufig von MS betroffen wie Männer (47). Von der schubförmig verlaufenden Form der MS sind Frauen etwa dreimal häufiger betroffen als Männer (9, 68).

Der Erkrankungsgipfel liegt etwa zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (9). Eine Auswertung des unter Federführung der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) eingerichteten deutschen MS-Registers in Deutschland weist für den Krankheitsbeginn ein mittleres Lebensalter von rund 31,4 Jahren aus (47). Es liegen keine validen Daten zur Prävalenz nach Altersgruppen vor.

Verfügbare Schätzungen zur Anzahl der an MS erkrankten Personen in Deutschland gehen von rund 120.000 bis 140.000 MS-Patienten aus (47). Hein und Hopfenmüller schätzen die Anzahl der MS-Patienten in Deutschland basierend auf einer Hochrechnung aus dem Jahr 2000 auf rund 122.000 (69). Hapfelmeier et al. schließen aus einer repräsentativen Stichprobe von GKV-Versicherten im Zeitraum zwischen 2006 und 2007 auf einen Anteil von MS-Patienten an der Grundgesamtheit aller GKV-Versicherten von 0,19 % (70).

Im Jahr 2013 veröffentlichte Daten des Bundesversicherungsamtes deuten jedoch darauf hin, dass in Deutschland mehr Patienten mit MS leben als bislang angenommen. Die veröffentlichten Daten basieren auf Erhebungen zum Risikostrukturausgleich aus dem Jahr 2011 mit einer Datengrundlage von rund 70 Millionen aufbereiteten Datensätzen aller gesetzlich krankenversicherten Personen. Hierbei handelt es sich um eine Kompletterhebung der Versichertenstammdaten, die nach bestimmten Diagnosekriterien ausgewertet wurden. Die Daten können den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs. 4 Satz 1 Risikostruktur-Ausgleichverordnung (RSAV) für das Ausgleichsjahr 2014 entnommen werden (71). Die Datengrundlage umfasst Versicherte der GKV, sodass sich die folgenden Angaben ausschließlich auf die Anzahl der MS-Patienten in der GKV beziehen.

Aufgrund der Aktualität der Daten sowie des Vorteils der Vollerhebung im Gegensatz zur Stichprobenuntersuchung / Hochrechnung in Bezug auf die Repräsentativität der Daten für die Gesamtpopulation werden die Daten des Bundesversicherungsamtes im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen (vgl. Abbildung 3-2).

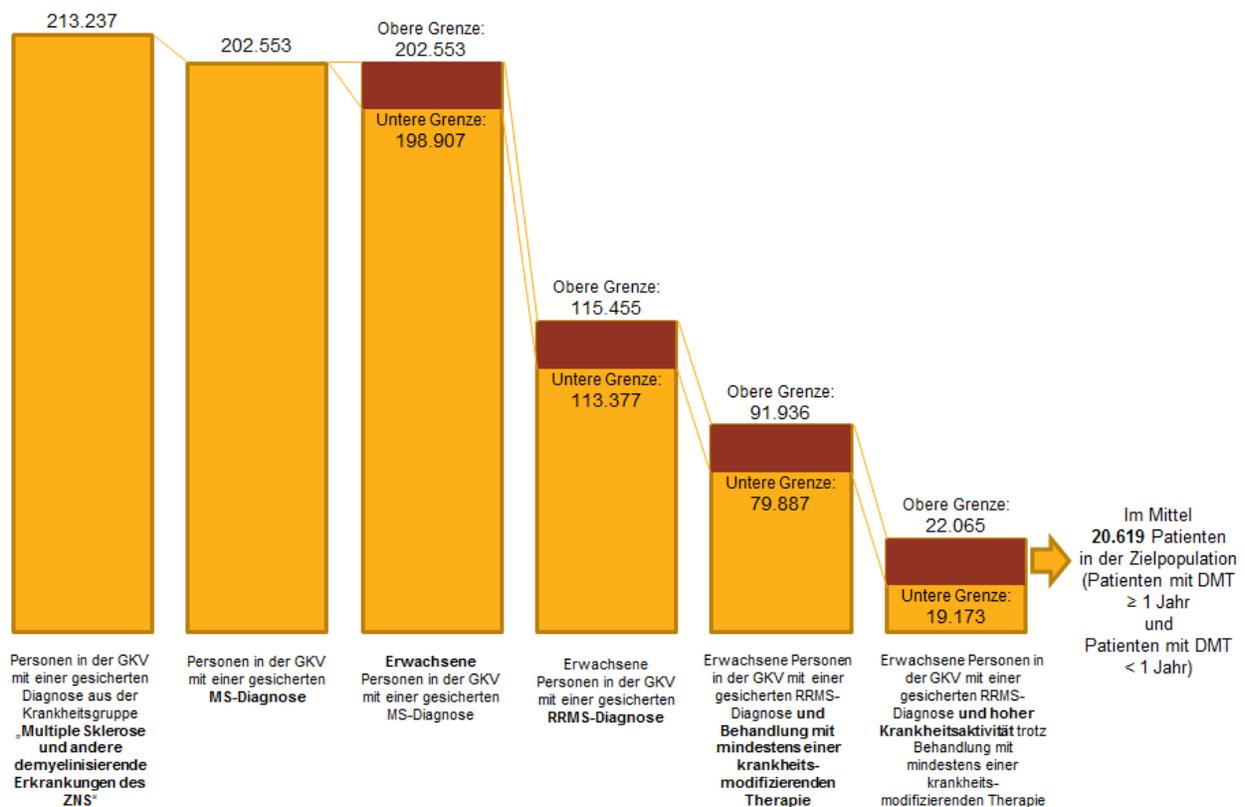


Abbildung 3-2: Herleitung der oberen und unteren Grenze der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels

Nach den Berechnungen des Bundesversicherungsamtes gab es im Jahr 2011 in Deutschland insgesamt **213.237** Personen in der GKV mit einer gesicherten Diagnose in der vertragsärztlichen Versorgung, die in die Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ fallen (72).

Die Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ umfasst hierbei demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems mit den ICD-10-GM-Codes G35-G37:

- G35.-: Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
- G36.-: Sonstige akute disseminierte Demyelinisation
- G37.-: Sonstige demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems

Hierunter zählen folgende ICD-10-GM-Codes, die ebenfalls den Festlegungen zur Krankheitsauswahl im Risikostrukturausgleich durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 entnommen werden können (Tabelle 3-2) (73).

Tabelle 3-2: Diagnosen nach ICD-10-GM-Codes der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“

ICD-10-GM	Bezeichnung
G35.0	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G35.1	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G35.10	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.11	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.2	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf
G35.20	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.21	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.3	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G35.30	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.31	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression

ICD-10-GM	Bezeichnung
G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G36.0	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]
G36.1	Akute und subakute hämorrhagische Leukoenzephalitis [Hurst]
G36.8	Sonstige näher bezeichnete akute disseminierte Demyelinisation
G36.9	Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet
G37.0	Diffuse Hirnsklerose
G37.1	Zentrale Demyelinisation des Corpus callosum
G37.2	Zentrale pontine Myelinolyse
G37.3	Myelitis transversa acuta bei demyelinisierender Krankheit des Zentralnervensystems
G37.4	Subakute nekrotisierende Myelitis [Foix-Alajouanine-Syndrom]
G37.5	Konzentrische Sklerose [Baló-Krankheit]
G37.8	Sonstige näher bezeichnete demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems
G37.9	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet

Die übergeordnete Diagnose MS umfasst nur die in der Tabelle fett-markierten ICD-10-GM-Codes G35.0 bis G35.9, sodass zur Ermittlung der Anzahl der Patienten mit einer Multiplen Sklerose der Anteil derjenigen Patienten in der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ mit den ICD-10-GM-Codes G36.0 bis G37.9 herausgerechnet werden muss.

In den veröffentlichten Daten des Bundesversicherungsamtes zu den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Absatz 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 werden keine Angaben zum Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ gemacht. Hilfsweise wird zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer MS-Diagnose auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ aus dem Jahr 2011 zurückgegriffen (74).

Dieser Datensatz enthält unter anderem Informationen zu den Hauptdiagnosen (auf Basis vierstelliger ICD-10-GM-Codes) der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten einschließlich Sterbe- und Stundenfällen aus dem Jahr 2011 gegliedert nach Alter und Geschlecht.

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten aus dem Jahr 2011 geht hervor, dass insgesamt 54.808 Patientinnen und Patienten eine Hauptdiagnose aufwiesen, die in die Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ fallen (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9, G36.0, G36.1, G36.8, G36.9, G37.0, G37.1, G37.2, G37.3, G37.4, G37.5, G37.8, G37.9). Von diesen Patientinnen und Patienten wiesen insgesamt 52.062 eine MS-Diagnose auf (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9). Der Anteil der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ im Jahr 2011 betrug damit rund **94,9898 %**.

Mangels verfügbarer Diagnosedaten aus dem Bereich der vertragsärztlichen Versorgung zur Verteilung der MS-Diagnosen innerhalb der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ wird dieser aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhausstatistik ermittelte Anteil im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-versicherten MS-Patienten in Deutschland herangezogen.

Wie eingangs dargelegt, gab es entsprechend den Daten des Bundesversicherungsamtes im Jahr 2011 in Deutschland insgesamt 213.237 Personen in der GKV mit einer gesicherten Diagnose in der vertragsärztlichen Versorgung, die in die Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ fallen (72). Überträgt man den aus der Krankenhausstatistik ermittelten Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ vereinfachend auf diese vom Bundesversicherungsamt ermittelten Zahlen aus der vertragsärztlichen Versorgung, so gab es im Jahr 2011 in Deutschland insgesamt rund **202.553** Personen in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose.

Im Jahresdurchschnitt 2011 waren in Deutschland insgesamt 69.637.277 Personen GKV-versichert (75). In Deutschland gab es im Jahr 2011 damit rund 291 Personen mit einer gesicherten MS-Diagnose je 100.000 GKV-Versicherte.

Fingolimod (Gilenya®) ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels für Patienten mit $DMT \geq 1$ Jahr und $DMT < 1$ Jahr sind daher folgende weitere Kriterien zu berücksichtigen:

- Anteil der erwachsenen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose
- Anteil der Patienten mit RRMS an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose
- Anteil der Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS
- Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS (Anteil der „Non-Responder“)

Anteil erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose

Aus den Festlegungen der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 durch das Bundesversicherungsamt geht hervor, dass das ICD-spezifische Gültigkeitskriterium zur Gruppierung von ICD-Codes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) für das Ausgleichsjahr 2014 in Bezug auf das Kriterium *Alter* für die ICD-10-GM-Codes der Multiplen Sklerose (G35.0, G35.1, G35.10, G35.11, G35.2, G35.20, G35.21, G35.3, G35.30, G35.31, G35.9) auf Werte zwischen 15 Jahren (Alter-Min) und 124 Jahren (Alter-Max) eingeschränkt wurde (76).

Zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wären demnach diejenigen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose herauszurechnen, die im Alter zwischen 15 und 17 Jahren sind. Hierzu fehlen jedoch genaue Angaben in der Literatur. So wird lediglich beschrieben, dass der Anteil der MS-Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als 16 Jahre alt sind, auf 3 bis 5 % geschätzt wird (77). Der Anteil *erwachsener* Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose in der GKV kann daher nicht bestimmt werden. Im Folgenden wird eine Näherung durch Verwendung einer oberen und unteren Grenze der Anzahl erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose in der GKV angestrebt.

Aus den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ für das Jahr 2011 lässt sich der Anteil der stationär aufgenommen Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose als Hauptdiagnose (ICD-10-GM-Codes G35.0, G35.1, G35.2, G35.3, G35.9) im Alter zwischen 15 und 19 Jahren zu 1,8 % ermitteln (74). Wie eingangs beschrieben, wiesen insgesamt 52.062 Patientinnen und Patienten eine MS-Diagnose auf; 935 davon waren im Alter zwischen 15 und 19 Jahren (rund 1,8 %).

Mangels genauer Angaben zum Anteil der MS-Patienten im Alter zwischen 15 und 17 Jahren in der GKV wird die auf Basis der Daten des Bundesversicherungsamtes ermittelte Anzahl der Personen in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose im Jahr 2011 (202.553 MS-Patienten) im Rahmen einer konservativen Schätzung der Zielpopulation als Grundlage für die weiteren Berechnungen herangezogen (Angabe der **oberen Grenze der Zielpopulation**). Für die Angabe der **unteren Grenze der Zielpopulation** wird diese Anzahl um die MS-Patienten im Alter zwischen 15 und 19 Jahren (1,8 %; rund 3.646 Personen) reduziert (202.553 abzüglich 3.646 Personen). Durch diese Vorgehensweise wird versucht, den Anteil der MS-Patienten im Alter zwischen 15 und 17 Jahren in der GKV im Mittel zu approximieren, da das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels nur erwachsene Patienten umfasst.

Eine exakte Herleitung der Anzahl erwachsener Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose ist mangels verfügbarer Daten nicht möglich. Die Herleitung der Zielpopulation ist daher mit großer Unsicherheit verbunden. Durch die Angabe einer oberen und unteren Grenze der Zielpopulation wird diese Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation quantifiziert (siehe Tabelle 3-11).

Untere Grenze: Für die Angabe der unteren Grenze der Zielpopulation wird von insgesamt **198.907** erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose ausgegangen. In Deutschland gab es im Jahr 2011 damit rund 286 erwachsene Personen mit einer gesicherten MS-Diagnose je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).

Obere Grenze: Für die Angabe der oberen Grenze der Zielpopulation wird von insgesamt **202.553** erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose ausgegangen. In Deutschland gab es im Jahr 2011 damit rund 291 erwachsene Personen mit einer gesicherten MS-Diagnose je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Anteil der Patienten mit RRMS

Angaben zum Anteil der Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender MS an der gesamten, mit MS erkrankten Bevölkerung, können Auswertungen zum deutschen MS-Register entnommen werden. Dieses Register wurde im Jahr 2001 durch den Bundesverband e. V. der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) eingerichtet mit dem Ziel, epidemiologische Daten zu sammeln, um ein besseres Verständnis zur Verteilung der verschiedenen Verlaufsformen der MS sowie zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland zu erhalten. Eine Auswertung der im Zeitraum zwischen 2005 und 2006 erhobenen Daten basierend auf

5.445 Datensätzen ergab einen Anteil der Patienten mit schubförmigem Verlauf von rund 55 % an der Gesamtzahl der erfassten MS-Patienten (47). Aktuellere Auswertungen auf Basis der Daten des deutschen MS-Registers mit 8.695 Datensätzen (Datenerhebungszeitraum bis 31. März 2009) ergaben einen Anteil der Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender MS von rund 57 % (78). Aufgrund der breiteren Datenbasis der Auswertung des deutschen MS-Registers aus dem Jahr 2009 wird der Anteil von 57 % im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen.

Ausgehend von 198.907 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose (untere Grenze der Zielpopulation), wären demnach rund **113.377** GKV-Versicherte von einer schubförmig-remittierend verlaufenden MS betroffen. Dies entspricht etwa 163 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).

Ausgehend von 202.553 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose (obere Grenze der Zielpopulation), wären demnach rund **115.455** GKV-Versicherte von einer schubförmig-remittierend verlaufenden MS betroffen. Dies entspricht etwa 166 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Anteil der RRMS-Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

Für die Quantifizierung des Anteils der RRMS-Patienten, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt sind, wurde eine unsystematische Recherche zur Versorgungssituation von MS-Patienten in Deutschland durchgeführt. Hierbei wurden neben den Publikationen zum deutschen MS-Register (47, 78) die Analyse von Hapfelmeier et al. (70) sowie die TYPIC-Studie (79) identifiziert.

Die Publikation von Hapfelmeier et al. wurde aufgrund der für die hier gestellte Fragestellung zu groben Selektion der Patientenpopulation als nicht relevant eingestuft (70). In diese Analyse wurden Patienten auf Basis der ersten drei Stellen des ICD-10-Codes eingeschlossen. Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der MS war demnach nicht möglich. Die Ergebnisse des deutschen MS-Registers zeigen jedoch, dass die Verlaufsform der MS einen signifikanten Effekt auf den Anteil der mit einer Immuntherapie behandelten Patienten hat (78). Dieser ist beispielsweise bei Patienten mit RRMS signifikant höher als bei Patienten mit SPMS oder PPMS. Für die Ermittlung des Anteils der mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelten Patienten sind RRMS-spezifische Versorgungsdaten zielführender.

Zusätzlich zu den beiden Publikationen zum deutschen MS-Register wurde die TYPIC-Studie als relevante Quelle identifiziert (79), um Angaben zum Anteil der mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelten RRMS-Patienten abzuleiten. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Versorgungssituation von über 9.900 RRMS-Patienten in Deutschland.

Beide Quellen wurden als relevant eingestuft, da diese jeweils Informationen zur Versorgungssituation von RRMS-Patienten mit krankheitsmodifizierenden Therapien in Deutschland enthalten und auf einer breiten Datenbasis mit knapp 9.000 bzw. 10.000 Datensätzen beruhen.

Die aus dem deutschen MS-Register (78) sowie der TYPIC-Studie (79) resultierenden Ergebnisse zum Anteil der mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelten Patienten werden im Folgenden zur Schätzung der Zielpopulation herangezogen. Die sich aus den separaten Berechnungen ergebenden Werte dienen zur Quantifizierung der Unsicherheit der durchgeführten Schätzung (Ableitung einer unteren und oberen Grenze der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation basierend auf den bislang erfolgten Berechnungen).

Aus den Daten des **deutschen MS-Registers** geht hervor, dass von 4.980 RRMS-Patienten insgesamt 2.388 RRMS-Patienten mit Beta-Interferonen (1a oder 1b), 743 mit Glatirameracetat sowie 378 mit Natalizumab behandelt wurden (insgesamt 3.509 RRMS-Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie) (78). Dies entspricht einem Behandlungsanteil der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie von 70,4618 %.

- Ausgehend von 113.377 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose (untere Grenze der Zielpopulation), wäre unter Verwendung der Daten des deutschen Multiple-Sklerose-Registers davon auszugehen, dass 79.887 RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden (70,4618 %). Dies entspricht 115 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).
- Ausgehend von 115.455 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose (obere Grenze der Zielpopulation), wäre unter Verwendung der Daten des deutschen Multiple-Sklerose-Registers davon auszugehen, dass 81.352 RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden (70,4618 %). Dies entspricht etwa 117 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Aus der **TYPIC-Studie** geht hervor, dass 7.896 von 9.916 RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden (79). Dies entspricht einem Behandlungsanteil der RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie von 79,6289 %.

- Ausgehend von 113.377 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose (untere Grenze der Zielpopulation), wäre unter Verwendung der Daten der TYPIC-Studie davon auszugehen, dass rund 90.281 RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden (79,6289 %). Dies entspricht

etwa 130 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).

- Ausgehend von 115.455 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose (obere Grenze der Zielpopulation), wäre unter Verwendung der Daten der TYPIC-Studie davon auszugehen, dass rund 91.936 RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden (79,6289 %). Dies entspricht etwa 132 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

	Basierend auf Versorgungsdaten aus MS-Register (78)		Basierend auf Versorgungsdaten aus TYPIC-Studie (79)	
	Behandlungsanteil 70,4618 %.		Behandlungsanteil 79,6289 %.	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	79.887 Etwa 115 je 100.000 GKV-Versicherte	81.352 Etwa 117 je 100.000 GKV-Versicherte	90.281 Etwa 130 je 100.000 GKV-Versicherte	91.936 Etwa 132 je 100.000 GKV-Versicherte

Anteil der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Anteil der Non-Responder)

Angaben zum Anteil der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie konnten nur in der TYPIC-Studie gefunden werden (79). Demnach sind rund 24 % der RRMS-Patienten trotz Behandlung mit einer Basistherapie nicht ausreichend therapiert und bedürfen einer Eskalationstherapie.

Für die Patientenzahlen basierend auf den Versorgungsdaten des **deutschen MS-Registers** ergibt ein Non-Responder-Anteil von 24 % folgende Schätzung der Zielpopulation:

- Untere Grenze der Zielpopulation: Ausgehend von 79.887 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden, würden **19.173** Patienten einer Eskalationstherapie bedürfen (Non-Responder). Dies entspricht 27,5 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).

- Obere Grenze der Zielpopulation: Ausgehend von 81.352 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden, würden **19.524** Patienten einer Eskalationstherapie bedürfen (Non-Responder). Dies entspricht 28,0 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Für die Patientenzahlen basierend auf den Versorgungsdaten der **TYPIC-Studie** ergibt ein Non-Responder-Anteil von 24 % folgende Schätzung der Zielpopulation:

- Untere Grenze der Zielpopulation: Ausgehend von 90.281 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden, würden rund 21.667 Patienten einer Eskalationstherapie bedürfen (Non-Responder). Dies entspricht 31,1 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (untere Grenze der Zielpopulation).
- Obere Grenze der Zielpopulation: Ausgehend von 91.936 erwachsenen GKV-Versicherten mit einer gesicherten RRMS-Diagnose, die mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden, würden rund 22.065 Patienten einer Eskalationstherapie bedürfen (Non-Responder). Dies entspricht 31,7 erwachsenen RRMS-Patienten je 100.000 GKV-Versicherte (obere Grenze der Zielpopulation).

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

	Basierend auf Versorgungsdaten aus MS-Register (78)		Basierend auf Versorgungsdaten aus TYPIC-Studie (79)	
	Behandlungsanteil 70,4618 %.		Behandlungsanteil 79,6289 %.	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	79.887 Etwa 115 je 100.000 GKV- Versicherte	81.352 Etwa 117 je 100.000 GKV- Versicherte	90.281 Etwa 130 je 100.000 GKV- Versicherte	91.936 Etwa 132 je 100.000 GKV- Versicherte
RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	19.173 Etwa 27,5 je 100.000 GKV- Versicherte	19.524 Etwa 28,0 je 100.000 GKV- Versicherte	21.667 Etwa 31,1 je 100.000 GKV- Versicherte	22.065 Etwa 31,7 je 100.000 GKV- Versicherte

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Quellen lässt sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet wie folgt zusammenfassen:

- Untere Grenze der Zielpopulation: 19.173 GKV-Patienten (27,5 je 100.000 GKV-Versicherte)
- Obere Grenze der Zielpopulation: 22.065 GKV-Patienten (31,7 je 100.000 GKV-Versicherte)
- **Im Mittel gehören damit 20.619 GKV-Patienten zur Zielpopulation** (29,6 je 100.000 GKV-Versicherte) (Mittelwert aus oberer und unterer Grenze).

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel kann der folgenden Tabelle entnommen werden (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel

	Anteil	Anzahl	Quelle
GKV-Versicherte mit einer gesicherten Diagnose aus der Krankheitsgruppe „ <i>Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS</i> “ im Jahr 2011	n/a	213.237 Etwa 306 je 100.000 GKV-Versicherte	Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 (72)
Anteil der MS-Diagnosen in der Krankheitsgruppe „ <i>Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS</i> “ im Jahr 2011	94,99 %	202.553 Etwa 291 je 100.000 GKV-Versicherte	Berechnet aus: Statistisches Bundesamt, Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und –patienten (74)
Anteil erwachsener MS-Patienten	100 %	Obere Grenze der Zielpopulation: 202.553 Etwa 291 je 100.000 GKV-Versicherte	Annahme
	98,2 %	Untere Grenze der Zielpopulation: 198.907 Etwa 286 je 100.000	Berechnet aus: Statistisches Bundesamt, Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und –patienten (74)

	Anteil	Anzahl	Quelle
		GKV-Versicherte	
RRMS-Anteil	57 %	Obere Grenze der Zielpopulation: 115.455 Etwa 166 je 100.000 GKV-Versicherte <hr/> Untere Grenze der Zielpopulation: 113.377 Etwa 163 je 100.000 GKV-Versicherte	Multiple-Sklerose-Register in Deutschland (78)
RRMS-Behandlungsanteil mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	70,4618 %	Obere Grenze der Zielpopulation: 81.352 Etwa 117 je 100.000 GKV-Versicherte <hr/> Untere Grenze der Zielpopulation: 79.887 Etwa 115 je 100.000 GKV-Versicherte	Multiple-Sklerose-Register in Deutschland (78)
		Obere Grenze der Zielpopulation: 91.936 Etwa 132 je 100.000 GKV-Versicherte <hr/> Untere Grenze der Zielpopulation: 90.281 Etwa 130 je 100.000 GKV-Versicherte	

	Anteil	Anzahl	Quelle
Anteil Non-Responder trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	24 %	Siehe Tabelle 3-6	TYPIC-Studie (79)

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels auf Basis der Versorgungsdaten des deutschen MS-Registers und der TYPIC-Studie unter anschließender Verwendung des Non-Responder-Anteils aus der TYPIC-Studie in beiden Berechnungen wird zusammenfassend in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der GKV-Patienten (Non-Responder)

	Basierend auf Versorgungsdaten aus MS-Register (78)		Basierend auf Versorgungsdaten aus TYPIC-Studie (79)	
	Behandlungsanteil 70,4618 %.		Behandlungsanteil 79,6289 %.	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
RRMS-Patienten mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie	79.887 Etwa 115 je 100.000 GKV-Versicherte	81.352 Etwa 117 je 100.000 GKV-Versicherte	90.281 Etwa 130 je 100.000 GKV-Versicherte	91.936 Etwa 132 je 100.000 GKV-Versicherte
RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (= Non-Responder)	19.173 Etwa 27,5 je 100.000 GKV-Versicherte	19.524 Etwa 28,0 je 100.000 GKV-Versicherte	21.667 Etwa 31,1 je 100.000 GKV-Versicherte	22.065 Etwa 31,7 je 100.000 GKV-Versicherte
Min Non-Responder	19.173 (27,5 je 100.000 GKV-Versicherte)			
Max Non-Responder	22.065 (31,7 je 100.000 GKV-Versicherte)			
Mittlere Anzahl Non-Responder	20.619 (29,6 je 100.000 GKV-Versicherte)			

Im Mittel gehören damit **20.619** GKV-Patienten zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels in den Subpopulationen a) Patienten mit DMT \geq 1 Jahr und b) Patienten mit DMT < 1 Jahr.

Aus Sicht des IQWiG sind die Dauer der Vorbehandlung sowie die Dosierung während der Vorbehandlung angemessene Kriterien für die Operationalisierung der Vollständigkeit der Vorbehandlung (80).

Es konnten der Literatur keine Angaben zur Verteilung zwischen den beiden Subpopulationen entsprechend der Dauer der Vorbehandlung ($DMT \geq 1$ Jahr bzw. $DMT < 1$ Jahr) entnommen werden.

Zur Schätzung der prozentualen Verteilung wurden die Daten der Zulassungsstudie TRANSFORMS analysiert (81) (82). Hierbei wurden die in die Studie eingeschlossenen und mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten entsprechend ihrer individuellen Dauer der Vorbehandlung den Subpopulationen mit $DMT \geq 1$ Jahr und $DMT < 1$ Jahr zugeteilt. Sofern ein Patient nacheinander mit mehreren krankheitsmodifizierenden Therapien behandelt wurde, wurden die einzelnen Behandlungsepisoden zusammengefasst und der Patient wurde entsprechend der Gesamtvorbehandlungsdauer in die jeweilige Subpopulation eingeordnet. Dies erfolgte in Übereinstimmung mit dem Beratungsgespräch vom 04.12.2013 (83).

Die Analyse der Zulassungsstudie TRANSFORMS ergab, dass von den in die Studie eingeschlossenen und mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelten Patienten 65,42 % eine Dauer der Vorbehandlung ≥ 1 Jahr aufwiesen. Rund 34,58 % der Patienten wiesen eine Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie < 1 Jahr auf (vgl. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf TRANSFORMS-Studie

Subpopulation	Prozentuale Verteilung entsprechend Auswertung der TRANSFORMS-Studie	Verteilung der Zielpopulation
a) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer $DMT \geq 1$ Jahr	65,42 %	13.489 [Min: 12.543; Max: 14.435]
b) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer $DMT < 1$ Jahr	34,58 %	7.130 [Min: 6.630; Max: 7.630]
Summe	100 %	20.619 [Min: 19.173; Max: 22.065]

Zusätzlich wurden aktuelle Verordnungsdaten zu krankheitsmodifizierenden Therapien der MS aus Deutschland basierend auf IMS-Daten ausgewertet (IMS-Daten, Novartis-eigene Analyse) (84). Die Analyse ergab, dass rund 64,5 % der Patienten eine Dauer der Vorbehandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie von ≥ 1 Jahr aufwiesen. Rund 35,5 % der Patienten wiesen eine Dauer der Vorbehandlung von < 1 Jahr auf (vgl. Tabelle 3-8). Die Verordnungsdaten spiegeln die aus der TRANSFORMS ermittelte Verteilung zwischen den Patienten mit $DMT \geq 1$ Jahr sowie $DMT < 1$ Jahr sehr gut wieder und belegen damit die Robustheit der Angaben.

Tabelle 3-8: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf IMS-Verordnungsdaten

Subpopulation	Prozentuale Verteilung entsprechend Auswertung von IMS-Verordnungsdaten	Verteilung der Zielpopulation
a) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer $DMT \geq 1$ Jahr	64,5 %	13.299 [Min: 12.367; Max: 14.232]
b) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer $DMT < 1$ Jahr	35,5 %	7.320 [Min: 6.806; Max: 7.833]
Summe	100 %	20.619 [Min: 19.173; Max: 22.065]

Da der Literatur keine Angaben zur Verteilung zwischen den Subpopulationen entsprechend der Dauer der Vorbehandlung ($DMT \geq 1$ Jahr bzw. $DMT < 1$ Jahr) entnommen werden konnten, basiert die Schätzung der prozentualen Verteilung auf den oben genannten Daten der Zulassungsstudie TRANSFORMS sowie den aktuellen Verordnungsdaten zu krankheitsmodifizierenden Therapien im Therapiegebiet der MS. Beide Auswertungen kommen hierbei zu sehr ähnlichen Ergebnissen (vgl. Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8). Zur Ermittlung der Verteilung zwischen den Subpopulationen entsprechend der Dauer der Vorbehandlung ($DMT \geq 1$ Jahr bzw. $DMT < 1$ Jahr) wurde das arithmetische Mittel aus den Verteilungen der Zulassungsstudie TRANSFORMS sowie der IMS-Verordnungsdaten berechnet.

Im Mittel verteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wie folgt (vgl. Tabelle 3-9):

- GKV-Patienten mit mindestens einer $DMT \geq 1$ Jahr: 13.394
- GKV-Patienten mit mindestens einer $DMT < 1$ Jahr: 7.225

- GKV-Patienten in Zielpopulation gesamt: **20.619**

Für die Herleitung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 wird diese mittlere Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Berechnungsgrundlage herangezogen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden für die obere und untere Grenze der Zielpopulation in diesem Abschnitt keine zusätzlichen Angaben zu den Jahrestherapiekosten gemacht.

Tabelle 3-9: Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung basierend auf TRANSFORMS-Studie und IMS-Verordnungsdaten (gemittelt)

Subpopulation	Prozentuale Verteilung entsprechend Auswertung der TRANSFORMS-Studie und IMS-Verordnungsdaten (gemittelt)	Verteilung der Zielpopulation
a) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	64,96 %	13.394 [Min: 12.455; Max: 14.333]
b) RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	35,04 %	7.225 [Min: 6.718; Max: 7.732]
Summe	100 %	20.619 [Min: 19.173; Max: 22.065]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der MS in Deutschland liegen nur wenige Informationen vor. Zu den Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der MS in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden.

Regionale Prävalenzdaten aus den Jahren 1960 bis 1994 zeigen tendenziell eine steigende Prävalenz der MS, wobei die Angaben zwischen den untersuchten Regionen zum Teil stark variieren (69). Darauf basierende Hochrechnungen für die Gesamtbevölkerung führten folglich zu einer sehr großen Streuung. Hein und Hopfenmüller weisen bei ihren Hochrechnungen auf eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz hin, die sich aus den methodischen Problemen in der epidemiologischen Erfassung ergeben kann (69). Aus den Daten einer retrospektiven Kohortenstudie zwischen 2005 und 2009 leiten Bleß et al. einen Anstieg der MS-Prävalenz für

Deutschland von 0,12 % auf 0,17 % der Gesamtbevölkerung ab (85). Hapfelmeier et al. gehen mittlerweile von einer Prävalenz von 0,19 % in der GKV-Population aus (70).

In der Literatur lassen sich damit keine eindeutigen Angaben zum Ausmaß einer möglichen Änderung der Prävalenz bzw. Inzidenz der MS finden. Basierend auf den bislang bekannten Erkrankungsrisiken der MS lässt sich weder eine Zunahme noch eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre ableiten.

Aufgrund der mangelnden Anhaltspunkte für eine Veränderung der Erkrankungshäufigkeit der MS wird für die nächsten 5 Jahre vereinfachend eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen (siehe Tabelle 3-10).

Wie eingangs dargelegt, beträgt die Erkrankungshäufigkeit basierend auf den Daten des Bundesversicherungsamtes aus dem Jahr 2011 rund 291 je 100.000 GKV-Versicherten (202.553 GKV-Versicherte mit einer gesicherten MS-Diagnose bei im Jahresdurchschnitt 2011 insgesamt 69.637.277 GKV-Versicherten (75)).

Tabelle 3-10: Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der MS innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Prävalenz ^a	291	291	291	291	291	291
Inzidenz ^b	3,5-5	3,5-5	3,5-5	3,5-5	3,5-5	3,5-5

a: Angaben pro 100.000 GKV-Versicherte (hergeleitet aus Daten des Bundesversicherungsamtes, siehe Tabelle 3-5)

b: Angaben pro 100.000 Einwohner (9).

Hierbei wird angenommen, dass sich die GKV-Population strukturell nicht relevant von der Gesamtbevölkerung unterscheidet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln –

(http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^b
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr 15.488 [Min: 14.402; Max: 16.574]	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr 13.394 [Min: 12.455; Max: 14.333]
	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr 8.355 [Min: 7.768; Max: 8.941]	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr 7.225 [Min: 6.718; Max: 7.732]
	Gesamt 23.842 [Min: 22.170; Max: 25.515]	Gesamt 20.619 [Min: 19.173; Max: 22.065]
<p>a: Anzahl der Patienten in GKV und PKV (ermittelt aus Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 86,4801 %).</p> <p>b: Für die Herleitung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 wird jeweils die mittlere Schätzung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als Berechnungsgrundlage herangezogen (13.394 Patienten mit DMT \geq 1 Jahr bzw. 7.225 Patienten mit DMT $<$ 1 Jahr). Für die obere und untere Grenze der Zielpopulation (Min-Werte bzw. Max-Werte) werden in Abschnitt 3.3 aus Gründen der Übersichtlichkeit keine zusätzlichen Angaben zu den Jahrestherapiekosten gemacht.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für Deutschland liegen keine Informationen zur Größe der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Anwendungsgebiet vor. Die Zielpopulation wird unter Verwendung öffentlich zugänglicher Quellen hergeleitet. Durch Angabe einer unteren und oberen Grenze der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wird die Unsicherheit der Schätzung quantifiziert. Die Zusammenführung verschiedener publizierter Auswertungen erlaubt eine Schätzung der Anzahl

der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Diese Schätzung ist jedoch mit großer Unsicherheit verbunden.

Entsprechend den Angaben des Bundesversicherungsamtes zu den Berechnungsergebnissen für die Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 gab es in Deutschland im Jahr 2011 insgesamt 213.237 GKV-Patienten mit einer gesicherten Diagnose der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ (72).

Mangels verfügbarer Diagnosedaten aus dem Bereich der vertragsärztlichen Versorgung zur Verteilung der MS-Diagnosen innerhalb der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ wird ein aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhausstatistik ermittelter Anteil zur Ermittlung der Anzahl der GKV-versicherten MS-Patienten in Deutschland herangezogen (74). Der Anteil der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose in der Krankheitsgruppe „*Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS*“ im Jahr 2011 betrug rund 94,99 %. Unter Verwendung dieses Anteils gab es im Jahr 2011 in Deutschland grob geschätzt 202.553 Personen in der GKV mit einer gesicherten MS-Diagnose.

Für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels für die Subpopulationen a) Patienten mit $DMT \geq 1$ Jahr und b) Patienten mit $DMT < 1$ Jahr wurden anschließend folgende weitere Kriterien berücksichtigt:

- Anteil der erwachsenen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose
- Anteil der Patienten mit RRMS an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose
- Anteil der Patienten mit Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS
- Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS (Anteil der „Non-Responder“)

Für den Anteil der *erwachsenen* Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ für das Jahr 2011 zurückgegriffen (74).

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit *schubförmig-remittierend verlaufender MS* an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit MS wurden Daten des deutschen MS-Registers verwendet (78).

Für die Herleitung des Anteils der Patienten mit *Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie* an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS wurden Daten des deutschen MS-Registers (78) sowie der TYPIC-Studie herangezogen (79).

Der Anteil der Patienten *mit hoher Krankheitsaktivität* trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie an der Gesamtzahl der erwachsenen Patienten mit RRMS (Anteil der „Non-Responder“) wurde aus der TYPIC-Studie ermittelt (79).

Die Ergebnisse dieser Berechnungen können jedoch lediglich als grobe Schätzung der Zielpopulation interpretiert werden. Da der Anteil der für eine Behandlung gemäß Fachinformation mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten an der Grundgesamtheit der an MS erkrankten Patienten in Deutschland nicht bekannt ist, bleibt eine Abschätzung der gemäß Zulassung infrage kommenden Anzahl der GKV-Patienten auch auf Basis der Daten des Bundesversicherungsamtes sowie der weiteren verwendeten Quellen mit großer Unsicherheit verbunden. Insbesondere ist anzumerken, dass eine ICD-10-Code-basierte Ermittlung der Prävalenz auf Basis vertragsärztlicher Versorgungsdaten nicht der klinischen Realität entsprechen muss. Im ambulanten Bereich gibt es keine für Deutschland gültigen Kodierrichtlinien, sodass Inkonsistenzen in den Daten nicht ausgeschlossen werden können.

Die auf Basis der Daten des Bundesversicherungsamtes hergeleiteten Angaben zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels geben ausschließlich Auskunft zur Anzahl der GKV-Patienten. Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gesamt (GKV- und PKV-Patienten) muss daher auch die Anzahl der PKV-Patienten (inklusive Angabe der Unsicherheit) geschätzt werden.

Zum Stand September 2012 gab es entsprechend der vorgegebenen Quelle (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf) rund 69.637.000 Versicherte in der GKV (Mitglieder und mitversicherte Angehörige). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand gab es am Jahresende 2012 in Deutschland rund 80.523.700 Einwohner (86). Unter Verwendung dieser beiden Werte lässt sich der GKV-Anteil im Jahr 2012 damit zu rund 86,4801 % bestimmen.

Die Zielpopulation gesamt (GKV + PKV) liegt damit bei rund 23.842 Patienten. Die in Tabelle 3-11 angegebenen Werte zur „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)“ ermitteln sich analog entsprechend des hergeleiteten GKV-Anteils von rund 86,4801 %.

Hinweis: Die hier vorgegebene Quelle für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV

(http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf) wurde in der Zwischenzeit aktualisiert. So gab es zum Stand März 2013 rund 69.704.000 Versicherte in der GKV (Mitglieder und mitversicherte Angehörige). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand gab es zum Stand März 2013 rund 80.511.300 Einwohner (87). Unter Verwendung dieser beiden Werte lässt sich der GKV-Anteil im März 2013 damit zu rund 86,5767 % bestimmen. Die Zielpopulation gesamt (GKV + PKV) würde unter Verwendung des

aktuellen GKV-Anteils dann bei 23.816 Patienten liegen und die Werte zur „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)“ würden sich analog entsprechend des hergeleiteten aktuellen GKV-Anteils von rund 86,5767 % ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr	beträchtlich	13.394
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	beträchtlich	7.225

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Zur Bewertung der Fragestellung wurde eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung (Evidenzstufe Ib) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Die TRANSFORMS-Studie erlaubt aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention, des Vergleichsarms, der erhobenen, im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkte und der Studiendauer eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den beiden relevanten Subpopulationen (Patienten, die eine vollständige (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben und Patienten, die keine vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT erhalten haben). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene war niedrig.

Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der TRANSFORMS-Studie ist somit insgesamt hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in den relevanten Subpopulationen der Patienten mit einer vollständigen (≥ 1 Jahr) Vorbehandlung mit

mindestens einer DMT bzw. ohne vollständige (< 1 Jahr) Vorbehandlung mit mindestens einer DMT geeignet.

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die eine vollständige Vorbehandlung (≥ 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

In der relevanten **Subpopulation der Patienten, die keine vollständige Vorbehandlung (< 1 Jahr) mit mindestens einer DMT erhalten hatten**, war Fingolimod der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta 1a hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Rate an bestätigten Krankheitsschüben signifikant überlegen und hinsichtlich des Anteils schubfreier Patienten zu Monat 12 tendenziell überlegen. Fingolimod war IFN-beta 1a auch in der Verbesserung der kognitiven Funktion (PASAT-3) signifikant überlegen und hinsichtlich der Verbesserung des Schweregrads der Behinderung insgesamt (MSFC-z) und der Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten (9-HPT) tendenziell überlegen. Unter Fingolimod war die Inzidenz grippeähnlicher Symptome signifikant niedriger als unter IFN-beta 1a. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte unterschied sich Fingolimod nicht statistisch signifikant von IFN-beta 1a.

In den Subgruppenanalysen zu beiden Subpopulationen ergaben die Interaktionstests keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Belege für oder Hinweise auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, Geschlecht oder die Krankheitsschwere der Patienten oder Zentrums- und Ländereffekte (vgl. Modul 4).

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Für den Abschnitt 3.2 wurden unsystematische Literaturrecherchen zum Erkrankungsbild der MS, zum therapeutischen Bedarf sowie zur Prävalenz und Inzidenz der MS in Embase, Medline sowie der firmeninternen Datenbank durchgeführt.

Zusätzlich wurde in den vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Daten zu den Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 nach aktuellen Daten zur Erkrankungshäufigkeit der MS gesucht. Zur Herleitung der Zielpopulation entsprechend des Anwendungsgebietes wurden weitere öffentlich zugängliche Quellen verwendet (siehe detaillierte Erläuterungen in Abschnitt 3.2.3).

Angaben zum Bevölkerungsstand wurden den veröffentlichten Statistiken des Statistischen Bundesamtes entnommen. Angaben zur Anzahl der GKV-versicherten Personen wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Hartung H-P, Haas J, Meergans M, Tracik F, Ortler S. Interferon-β1b in der Multiple-Sklerose-Therapie. *Nervenarzt*. 2013;84:679-704.
2. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008;9:516-26.
3. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476:214-9.
4. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:156-66.
5. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology*. 2012;78:1728-35.

6. Baarnhielm M, Hedstrom AK, Kockum I, et al. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15. *Eur J Neurol.* 2012;19:955-62.
7. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:246-51.
8. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol.* 2000;47:831-5.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) / Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS). DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2012 [zuletzt aktualisiert 09.08.2012; abgerufen am 24.09.2013]; Abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html>.
10. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, et al. Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1368-74.
11. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol.* 1998;18:301-7.
12. Ellison GW, Myers LW, Leake BD, et al. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol.* 1994;36(108-112).
13. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *BRAIN.* 2010;133:1900-13.
14. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:1430-8.
15. Scalfari A NA, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133:1914 - 29.
16. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-11.
17. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2008;372(9648):1502-17.
18. Kerschensteiner M, Bareyre FM, Buddeberg BS, Merkler D, Stadelmann C, Bruck W, et al. Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;200(8):1027-38.
19. Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(3):327-32.
20. White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? *J Neurosci Nurs.* 2008;40(2):85-95.
21. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
22. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annu Rev Med.* 2002;53:285-302.
23. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359(9313):1221-31.
24. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(6):968-72.
25. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(3):287-93.
26. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology.* 2002;59(7):998-1005.

27. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:2059-69.
28. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol*. 2003;53:718-24.
29. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Miszkiewski KA, Crum WR, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):141-7.
30. Brex PA, O'Riordan JI, Miszkiewski KA, Moseley IF, Thompson AJ, Plant GT, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology*. 1999;53(6):1184-90.
31. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61(2):217-21.
32. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology*. 1997;49(5):1404-13.
33. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology*. 1995;45(2):255-60.
34. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Zivadinov R. Update on the relationships between neuropsychological dysfunction and structural MRI in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(3):323-31.
35. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-31.
36. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
37. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
38. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003;60(1):27-30.
39. Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Kaeder M, Ahle G, Brune N, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurol Scand*. 2004;109(6):385-9.
40. Dalton CM, Brex PA, Miszkiewski KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52(1):47-53.
41. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnautelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*. 2001;58(1):65-70.
42. De Stefano N, Narayanan S, Francis SJ, Smith S, Mortilla M, Tartaglia MC, et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch Neurol*. 2002;59(10):1565-71.

43. Wiendl H, Kieseier BC. Multiple Sklerose - Klinik, Diagnostik und Therapie. Brandt T, Hohlfeld R, Noth J, Reichmann H, editors: Kohlhammer; 2010. 76-97 p.
44. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
45. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(Pt 4):844-50.
46. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev SE, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1457-9.
47. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland: Ausweitung des Projektes 2005/2006. *DtschArzteblInt*. 2008;105(7):113-9.
48. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918–26.
49. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):713-20. Epub 2009/05/29.
50. Induruwa I, Constantinescu C, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J Neurol Sci*. 2012;323(1-2):9-15. doi: 0.1016/j.jns.2012.08.007. Epub Aug 27.
51. Novartis. Fachinformation Gilenya 0,5 mg (Stand: 2014). 2014.
52. Novartis. Antrag zur Änderung des Typs II der bestehenden Indikation von Gilenya (Application for Variation to a Marketing Authorisation) vom 01. Juli 2013. 2013.
53. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Ergänzung 2014 der Online-Ausgabe. 2014 [zuletzt aktualisiert 23.04.2014; abgerufen am 28.04.2014]; Abrufbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2333-ii-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>.
54. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *ClinNeuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
55. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-40.
56. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
57. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
58. Bayer. Fachinformation Betaferon 250 Mikrogramm/ml (Stand: 05/2012). 2012.
59. Biogen Idec. Fachinformation AVONEX (Stand: 07/2012). 2012.
60. Merck. Fachinformation Rebif (Stand: 03/2013). 2013.
61. Novartis. Fachinformation Extavia (Stand: 05/2013). 2013.
62. TEVA. Fachinformation Copaxone (Stand: 04/2013). 2013.
63. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622-7.
64. Kern S, Reichmann H, Ziemssen T. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 2008;79(8):877-90,.

65. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler.* 2012;18(7):932-46. Epub 2012/01/18.
66. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013, Mapping Multiple Sclerosis Around the World. 2013.
67. Ebers GC SA. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 1994;54(1-2):1-17.
68. Koch-Henriksen N SP. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.
69. Hein T, Hopfenmuller W. Hochrechnung der Zahlen an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt.* 2000;71(4):288-94.
70. Hapfelmeier A. DFW, Schinzel S., Holz B., Seiffert A., Mäurer M.,. Aktuelle Aspekte zur Versorgungssituation und zu den Behandlungskosten bei Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland *Gesundh ökon Qual manag.* 2013(01):15-31.
71. Bundesversicherungsamt. Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 (01-03-2013). . 2013 [zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 12.02.2014]; Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
72. Bundesversicherungsamt. Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 (01-03-2013). Festlegung_Krankheitsauswahl_2014. Anhang_3_Berechnungsergebnisse_2014.xlsx. 2013 [zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 12.02.2014]; Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
73. Bundesversicherungsamt. Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2014 (01-03-2013). Festlegung_Krankheitsauswahl_2014. 01b_Festlegung_Krankheitsauswahl_AJ2014_(Krankheiten_und_ICD).pdf. Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2014 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen nach § 31 Abs. 2 RSAV. 2013 [zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 12.02.2014]; Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
74. Statistisches Bundesamt Deutschland. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten, Erschienen am 05.02.2013, korrigiert am 13.03.2013, Artikelnummer 5231301117015. 2013 [zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 12.02.2014]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/AlteAusgaben/TiefgegliederteDiagnosedatenAlt.html>.
75. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2011 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). 2012 [zuletzt aktualisiert 23. April 2012; abgerufen am 11.03.2014]; Abrufbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Jahresdurchschnitt_2011.pdf.
76. Bundesversicherungsamt. Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens

- Festlegungen nach § 31 Abs 4 für das Ausgleichsjahr 2014 (30-09-2013). 01_Anlage_1_ICD-DXG-HMG-pdf. ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodex in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) für das Ausgleichsjahr 2014.: 2013 [zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 12.02.2014]; Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.
77. Stark W GJ. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2009;157(1):67-80.
78. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie. 2009 [zuletzt aktualisiert 31.03.2013; abgerufen am 05.02.2014]; Abrufbar unter: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/artikel_2009_viele_ms_patienten_erhalten_eine_immuntherapie.pdf.
79. Maeurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, et al. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. EurJ Neurol. 2010:1036-45,.
80. IQWiG. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung Auftrag A11-23. 2012 Jan 11. Report No.: Nr. 113. 2012.
81. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [Studienbericht]. 2008.
82. Novartis. FTY720D2302 (Transforms) - Additional Analysis: Patient numbers per new-defined subpopulation. 2014.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-098. Datum des Gesprächs: 04.12.2013. 2013.
84. Novartis. Analysereport zur Verteilung der Zielpopulation entsprechend der Dauer der Vorbehandlung, basierend auf IMS-Daten (Novartis-eigene Analyse). 2014.
85. Bleß HB, S; Schiffhorst, G; Höer, A. Multiple Sklerose (MS) in der ambulanten Versorgung: Prävalenz und immunmodulatorische Therapie. Dtsch med Wochenschr 2012;2012:137 - A31.
86. Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevoelkerungsstand. 2013 [zuletzt aktualisiert 27.08.2013; abgerufen am 06.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/08/PD13_283_12411.html.
87. Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2013 [zuletzt aktualisiert 31.05.2013; abgerufen am 06.05.2014]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=C1BBD8315B1B181A0143E2272967A5F2.cae1#tab587454No1.

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, so dass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Subpopulation a: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	kontinuierlich	kontinuierlich	52 Tage bei einmal wöchentlicher Behandlung
Subpopulation b: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	kontinuierlich	kontinuierlich	52 Tage bei einmal wöchentlicher Behandlung
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Subpopulationen a (Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr) und b (Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr) wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (1, 2).

So wird für Fingolimod (Gilenya®) die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg empfohlen (2). Für IFN-beta 1a (Avonex®) wird eine einmal wöchentliche intramuskuläre Injektion zu 30 µg empfohlen (Stand 07/2012) (1).

Bei der Angabe der Behandlungsdauer und der Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird auf die Berücksichtigung eines Schaltjahres verzichtet, sodass von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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)
Subpopulation a: Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr	kontinuierlich	365
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr	kontinuierlich	52
Subpopulation b: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	kontinuierlich	365
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	kontinuierlich	52
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Subpopulation a: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	365	0,5 mg	365 DDD
IFN-beta 1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	52	30 µg	365 DDD
Subpopulation b: Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	365	0,5 mg	365 DDD
IFN-beta 1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	52	30 µg	365 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Subpopulationen a) Patienten mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr und b) Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr) wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014, herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), entnommen (3).

Die definierte Tagesdosis für Fingolimod (ATC-Code: L04AA27) wird im ATC-Index mit DDD-Angaben zu 0,5 mg oral angegeben. Aufgrund der kontinuierlichen, einmal täglichen Einnahme einer Kapsel von Fingolimod zu 0,5 mg beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD.

Die definierte Tagesdosis für IFN-beta 1a i. m. (ATC-Code: L03AB07) wird im ATC-Index mit DDD-Angaben zu 4,3 μg parenteral angegeben. Laut Fachinformation von Avonex[®] beträgt die empfohlene Dosis für die Behandlung der RRMS 30 μg einmal wöchentlich verabreicht als i.m. Injektion. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient entspricht damit rund 365 DDD.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) 28 Hartkapseln	1.651,11	1.649,31 [1,80 ^a ; 0 ^b ; 0 ^c]
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) 98 Hartkapseln	5.635,63	5.633,83 [1,80 ^a ; 0 ^b ; 0 ^c]
IFN-beta 1a i.m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (4 Stück)	1.707,23	1.551,59 [1,80 ^a ; 94,23 ^b ; 59,61 ^c]
IFN-beta 1a i.m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung in einem Fertigpen (4 Stück)	1.781,88	1.512,79 [1,80 ^a ; 98,49 ^b ; 168,80 ^c]
IFN-beta 1a i.m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung in einer Fertigspritze (12 Stück)	5.112,60	4.639,44 [1,80 ^a ; 288,71 ^b ; 182,65 ^c]
IFN-beta 1a i.m. 30µg/0,5 ml (Avonex®) Injektionslösung in einem Fertigpen (12 Stück)	5.231,00	4.661,24 [1,80 ^a ; 295,47 ^b ; 272,49 ^c]
IFN-beta 1a i.m. 30µg Pulver (Avonex®) Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (4 Stück)	1.781,88	1.619,28 [1,80 ^a ; 98,49 ^b ; 62,31 ^c]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,80 Euro pro Packung.</p> <p>b: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.</p> <p>c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (Zugriff am 02.06.2014) (4). Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke

nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 SGB V (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).

Für Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) in der Packung mit 28 Hartkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung.

Für Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®) in der Packung mit 98 Hartkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ebenso durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung.

Die Herleitung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN-beta-1a i.m. 30 µg (Avonex®) erfolgte analog für die verschiedenen Darreichungsformen und Packungsgrößen:

Für die Injektionslösung mit 4 Fertigspritzen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 94,23 Euro pro Packung und des Rabatts nach § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 59,61 Euro pro Packung.

Für die Injektionslösung mit 4 Fertigpens ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 98,49 Euro pro Packung und des Rabatts nach § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 168,80 Euro pro Packung.

Für die Injektionslösung mit 12 Fertigspritzen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 288,71 Euro pro Packung und des Rabatts nach § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 182,65 Euro pro Packung.

Für die Injektionslösung mit 12 Fertigpens ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 295,47 Euro pro Packung und des Rabatts nach § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 272,49 Euro pro Packung.

Für die Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit 4 Stück ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe

von 98,49 Euro pro Packung und des Rabatts nach §130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 62,31 Euro pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Subpopulation a: Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie (Empfehlung einer kontinuierlichen (Echtzeit-) EKG-Überwachung während der 6 Stunden)	Zu Therapiebeginn (vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis)	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Großes Blutbild	Vor Therapiebeginn (nicht älter als 6 Monate), nach 3 Monaten und danach mindestens jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion	2
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Vor Therapiebeginn (aus den letzten 6 Monaten). Lebertransaminasen in Abwesenheit klinischer Symptome zusätzlich in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 und regelmäßig danach	5
Fingolimod 0,5 mg	RRMS-Patienten mit	Ophthalmologische	Zusätzlich vor	2

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

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
(Gilenya®)	hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Kontrolluntersuchung	Behandlungsbeginn und Wiederholung im Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmoskopie (Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis)	Zusätzlich vor Behandlungsbeginn und Wiederholung im Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	2
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT ≥ 1 Jahr und keine anamnestisch bekannte Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-	1

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

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
	DMT \geq 1 Jahr mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus		Virus	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Großes Blutbild (Gesamtblutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion gewöhnlich während der ersten Behandlungsmonate (Annahme: nur während der ersten 6 Monate)	52
Subpopulation b: Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit	Zu Therapiebeginn (vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis)	1

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

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
	DMT < 1 Jahr	stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie (Empfehlung einer kontinuierlichen (Echtzeit-)EKG-Überwachung während der 6 Stunden)		
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Großes Blutbild	Vor Therapiebeginn (nicht älter als 6 Monate), nach 3 Monaten und danach mindestens jährlich sowie bei Anzeichen einer Infektion	2
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Vor Therapiebeginn (aus den letzten 6 Monaten). Lebertransaminasen in Abwesenheit klinischer Symptome zusätzlich in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 und regelmäßig danach	5
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Behandlungsbeginn und Wiederholung im Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	2
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	Ophthalmoskopie (Binokulare Untersuchung des	Zusätzlich vor Behandlungsbeginn und Wiederholung im	2

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

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
	trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis)	Laufe der Behandlung bei Vorliegen einer anamnestisch bekannten Uveitis oder Diabetes mellitus	
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr und keine anamnestisch bekannte Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei fehlender anamnestisch bekannter Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	1
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	Zusätzlich vor Therapiebeginn bei Frauen im gebärfähigen Alter	1

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
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Großes Blutbild (Gesamtblutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	Regelmäßig während der Behandlung	4
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Antipyretisch wirksames Analgetikum	Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion gewöhnlich während der ersten Behandlungsmonate (Annahme: nur während der ersten 6 Monate)	52

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen zu Gilenya® (2) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Avonex® entnommen (1). Aufgrund der empfohlenen einmal täglichen bzw. einmal wöchentlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dabei von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen (s. auch Abschnitt 3.3.1). Da einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu Therapiebeginn oder davor durchgeführt werden sollten, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-17 ausschließlich auf das erste Behandlungsjahr. In den folgenden Behandlungsjahren entfallen die zu Therapiebeginn durchzuführenden Leistungen, sodass die Therapiekosten entsprechend niedriger ausfallen.

Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)

Entsprechend der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels müssen alle Patienten vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.

Falls nach Einnahme von Gilenya® Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung wie bei der Erstdosis sollte auch nach der zweiten Dosis von Gilenya wiederholt werden.

Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens zwei weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz < 45 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall ≥ 500 ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) und bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

Vor Therapiebeginn mit Gilenya sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate) Großes Blutbild vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des Großen Blutbildes regelmäßig während der Behandlung, bei Monat 3 und danach mindestens jährlich, und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Es wird daher von zwei Untersuchungen des Großen Blutbildes im ersten Behandlungsjahr ausgegangen.

Des Weiteren wird empfohlen, bei allen Patienten drei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung zur frühzeitigen Diagnose eines Makulaödems durchzuführen.

Vor Beginn der Behandlung mit Gilenya sollten aktuelle (d. h. aus den letzten sechs Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem 5-Fachen des ULN, sollte die Gilenya-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder

aufgenommen werden. Es wird hierbei von fünf Untersuchungen der Transaminasen- und Bilirubin-Werte pro Patient pro Jahr ausgegangen.

Es wird zusätzlich empfohlen, bei Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen. Da bereits eine ophthalmologische Kontrolluntersuchung für alle Patienten nach drei bis vier Monaten nach Therapiebeginn vorgesehen ist, wird für Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus von zwei zusätzlichen Untersuchungen pro Patient im ersten Behandlungsjahr ausgegangen. Ergänzend wird die Durchführung einer Ophthalmoskopie berücksichtigt (zwei Untersuchungen pro Patient mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis im ersten Behandlungsjahr).

Bei Vorliegen einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung sollte zusätzlich vor Therapiebeginn eine kardiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Gilenya sollten Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Gilenya eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden; der Behandlungsbeginn mit Gilenya sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Entsprechend des auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Ratgebers für Ärzte zu den Varizellen können bei rund 95 % der Erwachsenen in Deutschland Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus nachgewiesen werden, sodass von der Notwendigkeit einer Impfung von 5 % der Zielpopulation ausgegangen werden kann (5). Zur Vorbeugung einer primären Windpockenerkrankung wird die Verwendung von Varilrix[®] oder Varivax[®] als zweimalige subkutane Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen empfohlen (6).

Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Für Patientinnen im gebärfähigen Alter muss daher ein Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen.

IFN-beta 1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex[®])

Während der Behandlung mit Avonex[®] wird eine Überwachung des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl und der chemischen Blutwerte (einschließlich Leberfunktionstests) empfohlen. Mangels konkreter Angaben zur Untersuchungsfrequenz wird hierbei von jeweils vier Kontrolluntersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Aufgrund der mit der Therapie mit IFN-beta 1a i.m. häufig einhergehenden grippeähnlichen Symptomatik wird vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen. Diese Symptome treten gewöhnlich während der ersten Behandlungsmonate auf. Es wird angenommen, dass die Symptome durchschnittlich nach sechs Monaten nicht mehr auftreten. Bei rund 52 Anwendungen von IFN-beta 1a i.m. pro Jahr (26 Anwendungen in sechs Monaten) werden damit ca. 52 definierte Tagesdosen benötigt (zweimal je Injektion, da vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion empfohlen). Als Vertreter der Wirkstoffklasse eines antipyretisch wirksamen Analgetikums wird im Folgenden beispielhaft Paracetamol angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie Keine Gebührenordnungsposition (GOP) vorhanden.	0,00
Großes Blutbild Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122); je Untersuchung	1,10
Ophthalmologische Kontrolluntersuchung Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211: 127 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig	12,87
Ophthalmoskopie Binokulare Untersuchung des gesamten Augenhintergrundes in Mydriasis (GOP 06333: 51 Punkte)	5,17
Kardiologische Kontrolluntersuchung Kardiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 13541: 207 Punkte); einmal im Quartal abrechnungsfähig	20,97
Leberfunktionstest <ul style="list-style-type: none"> • GPT (GOP 32070) • GOT (GOP 32069) • Bilirubin gesamt (GOP 32058) Je Untersuchung.	Summe: 0,75 0,25 0,25 0,25
Chemische Blutwerte <ul style="list-style-type: none"> • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Chlorid (GOP 32084) • Magnesium (GOP 32248) Je Untersuchung.	Summe: 2,40 0,25 0,25 0,25 0,25 1,40
Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus (GOP 32629)	11,30
Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus, z. B. Varivax [®] Fertigspritze 0,5 ml	103,86

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
(Kosten abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei einem Apothekenabgabepreis i. H. v. 56,24 Euro pro Packung, Rabatt der Apotheke i. H. v. 1,80 Euro pro Packung, Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers i. H. v. 2,51 Euro pro Packung (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gem. § 130a Abs. 1 SGB V), Zugriff Lauer-Taxe am 02.06.2014 bei zweimaliger subkutaner Impfung im Abstand von vier bis acht Wochen)	
Schwangerschaftstest (GOP 32132); je Untersuchung.	1,30
Antipyretisch wirksames Analgetikum, z. B. Paracetamol (Kosten je DDD entsprechend Arzneiverordnungsreport 2013, S. 271)	0,50

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung zum 1. Januar 2014 (7). Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige Arzneimittel bzw. Impfstoffe wurden dem Arzneiverordnungsreport 2013 (8) bzw. der Lauer-Taxe (Zugriff am 02.06.2014) (4) entnommen. Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs in der aktuell gültigen Fassung (7) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,13 Cent je Punkt für das Jahr 2014 (9). Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten werden die Punktwerte der jeweiligen Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert multipliziert. Aus Vereinfachungsgründen wird bei den augenärztlichen und kardiologischen Grundpauschalen nur Bezug genommen zur Altersgruppe der 6 bis 59-jährigen Patienten. Dies kann mit dem Durchschnittsalter der MS-Patienten begründet werden.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Subpopulation a) Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 13.394)				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie (Empfehlung einer kontinuierlichen (Echtzeit-)EKG-Überwachung während der 6 Stunden)	0,00	0,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Großes Blutbild	2,20	29.466,80
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	12,87	172.380,78
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,75	50.227,50
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr mit anamnestisch	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	25,74	N/A ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmoskopie	10,34	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	20,97	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr und keine anamnestisch bekannte Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	103,86	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer	Schwangerschaftstest	1,30	N/A ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	DMT \geq 1 Jahr im gebärfähigen Alter			
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Großes Blutbild (Gesamtblutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl)	4,40	58.933,60
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	9,60	128.582,40
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,00	40.182,00
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Antipyretisch wirksames Analgetikum	26,00	348.244,00
Subpopulation b) Patienten mit mindestens einer DMT < 1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 7.225)				
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Kontinuierliche Überwachung mit einem EKG und Blutdruckmessungen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie (Empfehlung einer kontinuierlichen (Echtzeit-)EKG-Überwachung während der 6 Stunden)	0,00	0,00
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität	Großes Blutbild	2,20	15.895,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	12,87	92.985,75
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,75	27.093,75
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmologische Kontrolluntersuchung	25,74	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus	Ophthalmoskopie	10,34	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit vorliegender signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Kardiologische Kontrolluntersuchung	20,97	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit	Test auf Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus	11,30	N/A ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	mindestens einer DMT < 1 Jahr und keine anamnestisch bekannte Windpocken-erkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr mit negativem Antikörpertest gegen das Varicella-Zoster-Virus	Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus	103,86	N/A ^a
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	Weibliche RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr im gebärfähigen Alter	Schwangerschaftstest	1,30	N/A ^a
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Großes Blutbild (Gesamtblutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl)	4,40	31.790,00
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Chemische Blutwerte (Untersuchung der Elektrolyte)	9,60	69.360,00
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Leberfunktionstest (Untersuchung der Transaminasen- und Bilirubin-Werte)	3,00	21.675,00
IFN-beta 1a i.m. 30 µg/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit	Antipyretisch wirksames Analgetikum	26,00	187.850,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	mindestens einer DMT < 1 Jahr			
a: N/A: nicht anwendbar (Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt nicht ermittelbar, da die betreffenden Zusatzleistungen nicht für alle Patienten gem. Fachinformation durchgeführt werden müssen und die Anteile der jeweiligen Patientenpopulationen nicht bekannt sind, z.B. Anteil der RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus.)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Subpopulation a) Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 13.394)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^d : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten: 281.048.177,16 Zusatzkosten: 252.075,08 Summe: 281.300.252,24
IFN-beta 1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^c : 20.159,47 Zusatzkosten ^d : 43,00 Summe: 20.202,47	Arzneimittelkosten: 270.015.941,18 Zusatzkosten: 575.942,00 Summe: 270.591.883,18
Subpopulation b) Patienten mit mindestens einer DMT <1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 7.225)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^b : 20.983,14 Zusatzkosten ^d : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten: 151.603.186,50 Zusatzkosten: 135.974,50 Summe: 151.739.161,00
IFN-beta 1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT < 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^c : 20.159,47 Zusatzkosten ^d : 43,00 Summe: 20.202,47	Arzneimittelkosten: 145.652.170,75 Zusatzkosten: 310.675,00 Summe: 145.962.845,75
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Arzneimittelkosten für Gilenya® berechnet basierend auf Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,83).</p>			

c: Arzneimittelkosten für Avonex® berechnet basierend auf Packung mit 12 Fertigspritzen (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 4.639,44).

d: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Der zu erwartende Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wird auf ca. 60-70 % geschätzt (gemittelt 65 %).

Wie eingangs dargestellt, verteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Mittel wie folgt (vgl. Tabelle 3-9):

- GKV-Patienten mit DMT \geq 1 Jahr: 13.394
- GKV-Patienten mit DMT $<$ 1 Jahr: 7.225
- GKV-Patienten in Zielpopulation gesamt: **20.619**

Bei einem Versorgungsanteil von 65 % wäre demnach von rund 13.402 GKV-Patienten auszugehen, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht (GKV-Patienten mit DMT \geq 1 Jahr; GKV-Patienten mit DMT $<$ 1 Jahr), behandelt werden.

Dies umfasst ca. 8.706 RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit DMT \geq 1 Jahr sowie ca. 4.696 RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit DMT $<$ 1 Jahr.

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gem. Fachinformation von Fingolimod (Gilenya®) folgende Patientengruppen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden (2):

- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C)

- Patienten mit bestehendem Immundefizienzsyndrom
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind)
- Patienten mit schweren aktiven Infektionen
- Patienten mit aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose)
- Patienten mit bestehender aktiver maligner Erkrankung (ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut)
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft sowie Stillzeit
- Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Fingolimod nicht an Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT Verlängerung (QTc >470 ms (Frauen) oder >450ms (Männer)) verabreicht werden.
- Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Fingolimod diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.
- Die Erfahrungen bei der Anwendung von Fingolimod sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie mit Fingolimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht exakt vorgenommen werden kann.

In der Zulassungsstudie TRANSFORMS wurden folgende Raten an Therapieabbrüchen gesehen (10):

- Die Therapieabbruchrate lag im Fingolimod-Arm bei ca. 10,67 % (385 von 431 Patienten nahmen die Studienmedikation bis zur Beendigung der Studie).
- Die Therapieabbruchrate lag im Interferon beta-1a i.m.-Arm bei ca. 12,64 % (380 von 435 Patienten nahmen die Studienmedikation bis zur Beendigung der Studie).

Aufgrund der kontinuierlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt die Therapie vor allem im ambulanten Versorgungsbereich.

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

Die Änderungen in Bezug auf die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 65 % können Tabelle 3-21 entnommen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung eines Versorgungsanteils von 65 %

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Subpopulation a) Patienten mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 8.706)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT \geq 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^a : 20.983,14 Zusatzkosten ^b : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten: 182.679.216,84 Zusatzkosten: 163.846,92 Summe: 182.843.063,76
Subpopulation b) Patienten mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr (Anzahl GKV-Patienten: 4.696)			
Fingolimod 0,5 mg (Gilenya®)	RRMS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer DMT $<$ 1 Jahr	Arzneimittelkosten ^a : 20.983,14 Zusatzkosten ^b : 18,82 Summe: 21.001,96	Arzneimittelkosten: 98.536.825,44 Zusatzkosten: 88.378,72 Summe: 98.625.204,16
<p>a: Arzneimittelkosten für Gilenya® berechnet basierend auf Packung mit 98 Hartkapseln (Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro: 5.633,83).</p> <p>b: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p>			

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.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (1, 2).

Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde auf Angaben der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurückgegriffen (3).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (Zugriff am 02.06.2014) (4).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung 10. Januar 2014 entnommen (7).

Angaben zum Anteil der Erwachsenen in Deutschland mit Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus wurden dem auf der Internetseite des Robert-Koch-Instituts veröffentlichten Ratgebers für Ärzte entnommen (5).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Biogen Idec. Fachinformation AVONEX (Stand: 07/2012). 2012.
2. Novartis. Fachinformation Gilenya 0,5 mg (Stand: 2014). 2014.
3. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI),; 2014.
4. Lauer-Taxe. Angaben zu Gilenya und Avonex. 2014.
5. RKI. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose). RKI-Ratgeber für Ärzte. 2013 [zuletzt aktualisiert Stand 26. Juni 2013; abgerufen am 2014 06. März 2014]; Abrufbar unter:

- http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html#doc2374554bodyText20.
6. Winkelmann A LM, Reisinger EC, Zettl UK,. Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod, Infektiologische Aspekte und Hinweise zum Impfverhalten. *Nervenarzt*. 2012;83(2):236-42. .
 7. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2014 [zuletzt aktualisiert Q1 2014; abgerufen am 19.03.2014]; Abrufbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1_Quartal.pdf.
 8. Böger RH, Schmidt G. Analgetika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2013*: Springer; 2013. p. 271.
 9. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Punktwert EBM-Kalkulation auf dem Prüfstand. [Website] Website: 2013 [zuletzt aktualisiert 03.09.2013; abgerufen am 2014 19. März]; Abrufbar unter: <http://www.kbv.de/html/2954.php>.
 10. Novartis. FTY720D2302 (TRANSFORMS): A 12-month double-blind, randomized, multicenter, activecontrolled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β -1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase [Studienbericht]. 2008.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die im Weiteren beschriebenen Maßnahmen sind gemäß der Fachinformation (1) wiedergegeben und leiten sich aus den Safety-Daten des klinischen Studienprogramms mit Fingolimod ab. Die entsprechenden Daten können den jeweiligen Studienberichten entnommen werden (Modul 5).

Es sind besondere Vorsichtsmaßnahmen vor und während der Therapie mit Fingolimod zu beachten. Dies beinhaltet diagnostische Maßnahmen und Verlaufskontrollen vor allem im Hinblick auf die im Folgenden beschriebenen Situationen und Risiken. Die Maßnahmen und Kontrollen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden. Zum Therapiebeginn ist eine kurzfristige Überwachung mittels EKG erforderlich, in besonderen Fällen eine Überwachung über Nacht in einer Klinik (s. Abschnitt Bradyarrhythmie im Folgenden). Darüber hinaus sind weder für Therapiebeginn noch für die Dauer der Behandlung besondere Anforderungen an die Infrastruktur gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich keine Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen. Laut Fachinformation ist der Beginn und die Überwachung der Therapie durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der MS besitzt.

Gegenanzeigen

- Bestehendes Immundefizienzsyndrom. Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- Bestehende aktive maligne Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).

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

Vorsichtsmaßnahmen

Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Fingolimod resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein.

Nach der ersten Einnahme von Fingolimod setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht die niedrigsten Werte innerhalb der ersten 6 Stunden. Dieser Effekt nach der Einnahme tritt weiterhin auf in den folgenden Tagen, wenn auch normalerweise in geringerer Ausprägung, und klingt meistens innerhalb der darauffolgenden Wochen ab. Bei kontinuierlicher Einnahme kehrt die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Dennoch kann bei einzelnen Patienten die Herzfrequenz am Ende des ersten Monats nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt sein. Die Überleitungsstörungen waren üblicherweise vorübergehend und asymptomatisch. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.

Falls nach Einnahme von Fingolimod Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung wie bei der Erstdosis sollte auch nach der zweiten Dosis von Fingolimod wiederholt werden.

Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens 2 weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz < 45 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall ≥ 500 ms auftritt, ist

zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) und bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Fingolimod nicht an Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung ($QTc > 470$ ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer)) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Fingolimod diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen.

Fingolimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da der Therapiebeginn mit Fingolimod mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden ist, sollte Fingolimod nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.

Die Erfahrungen bei der Anwendung von Fingolimod sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden. Da die Therapieinitiierung mit Fingolimod auch mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz assoziiert ist, kann die gleichzeitige Gabe dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns mit Fingolimod mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie mit Fingolimod nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Fingolimod nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt. Wenn die Medikation zur Abnahme der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann, sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um eine

geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, empfohlen.

Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung können abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit Beginn der Fingolimod-Behandlung bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod erneut auftreten. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

QT-Intervall

In einer ausführlichen QT-Intervall-Studie führten Dosierungen von 1,25 bzw. 2,5 mg Fingolimod im Steady State, wenn noch ein negativ-chronotroper Effekt durch Fingolimod vorhanden war, zu einer Verlängerung des QTcI (korrigiertes QT-Intervall, das die physiologische Verkürzung des QT-Intervalls bei steigender Herzfrequenz berücksichtigt) mit einem oberen Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls $\leq 13,0$ ms. Es existiert keine Dosis- oder Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Fingolimod und der QTcI-Verlängerung. In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTcI-Ausreißern, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt. In Studien zur Multiplen Sklerose trat keine klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls auf, allerdings waren Risikopatienten für QT-Verlängerung in die klinischen Studien nicht eingeschlossen.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborene QT-Verlängerung, vermieden werden.

Infektionen

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Fingolimod ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 – 30 % vom Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen.

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (Complete Blood Count) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbilds regelmäßig während der

Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ zu einer Unterbrechung der Fingolimod-Behandlung führte.

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

Vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod sollten Patienten ohne anamnestisch bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden; der Behandlungsbeginn mit Fingolimod sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

Die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem kann das Risiko von Infektionen erhöhen. Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, sollten angewiesen werden, ihrem Arzt während der Behandlung Symptome einer Infektion zu melden.

Falls bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte ein Absetzen von Fingolimod in Betracht gezogen werden und vor Wiederaufnahme der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Das Auswaschen von Fingolimod kann nach Beendigung der Therapie bis zu zwei Monate dauern und die Überwachung auf Infektionen sollte demzufolge über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod Anzeichen einer Infektion zu melden.

Makulaödem

Bei 0,4 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten 3 bis 4 Behandlungsmonaten auftraten. Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichteten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko von Makulaödem. Zur Anwendung von Fingolimod bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Es wird empfohlen, bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Die Weiterbehandlung mit Fingolimod bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, dass Fingolimod nach dem Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Leberfunktion

Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 2 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der Lebertransaminasen auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 2 % der Fingolimod- und 1 % der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache des ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen-Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. Im Rahmen klinischer Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminase-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.

Fingolimod wurde bei Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod ist mit dem Beginn der Behandlung bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis abzuwarten, bis diese abgeklungen ist.

Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem 5-Fachen des ULN, sollte die Fingolimod-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte getestet werden, und Fingolimod sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt (z. B. Lebertransaminasen $> 5 \times \text{ULN}$ und/oder Serumbilirubin erhöht). Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Fingolimod unterliegen, sollte Fingolimod bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da Fingolimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Fingolimod die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Zulassung ausgeschlossen. Fingolimod ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 3 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals ca. 1 Monat nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der zweijährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,1 % der mit Fingolimod 0,5 mg und 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Aus diesem Grund sollte der Blutdruck während der Behandlung mit Fingolimod regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen auf die Atemwege

Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV₁) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Fingolimod auf und blieben im weiteren Verlauf stabil. Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Fingolimod nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod bei Patienten zu untersuchen, die von Teriflunomid, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab auf Fingolimod umgestellt wurden. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf Fingolimod, müssen die Halbwertszeit und Wirkungsweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Ein großes Blutbild wird vor der Initiierung mit Fingolimod empfohlen, um sicher zu gehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z.B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Mit Fingolimod kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden, damit das große Blutbild wiederhergestellt wird, bevor die Behandlung mit Fingolimod begonnen wird.

Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab, dauert die Elimination normalerweise bis zu 2-3 Monate nach Absetzen.

Teriflunomid wird ebenfalls langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Clearance von Teriflunomid aus dem Plasma einige Monate bis 2 Jahre dauern. Ein Verfahren zur beschleunigten Eliminierung wie es in der Fachinformation von Teriflunomid definiert ist, wird empfohlen oder alternativ sollte die Auswaschphase nicht kürzer als 3,5 Monate sein. Deshalb ist bei der Umstellung von Natalizumab oder Teriflunomid auf Fingolimod besondere Vorsicht aufgrund der potenziellen gleichzeitigen Immuneffekte geboten.

Alemtuzumab hat schwere und anhaltende immunsuppressive Effekte. Da die tatsächliche Dauer dieser Effekte unbekannt ist, wird der Beginn einer Behandlung mit Fingolimod nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen dieser Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den individuellen Patienten.

Eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden sollte nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.

Verabreichung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

Die Kombination von Fingolimod mit potenten CYP450-Induktoren sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit echtem Johanniskraut wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Beendigung der Behandlung

Wenn entschieden wurde, die Behandlung mit Fingolimod zu beenden, ist, basierend auf der Halbwertszeit, ein 6-wöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Nach Abbruch der Behandlung kehrt die Lymphozytenzahl innerhalb von 1 bis 2 Monaten wieder in den Normbereich zurück. Die Einleitung anderer Arzneimitteltherapien in diesem Zeitraum führt zu einer gleichzeitigen Exposition mit Fingolimod. Die Gabe von Immunsuppressiva kurz nach Absetzen von Fingolimod kann einen additiven Effekt auf das Immunsystem haben und Vorsicht ist dementsprechend angebracht.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Antineoplastische, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht. Vorsicht ist auch geboten, wenn Patienten von lang wirksamen Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen, wie z. B. Natalizumab oder Mitoxantron, umgestellt werden. In klinischen Studien zur MS war die gleichzeitige Anwendung einer kurzfristigen Kortikosteroidtherapie zur Schubbehandlung nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

Impfungen

Während und bis zu zwei Monate nach einer Behandlung mit Fingolimod kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher vermieden werden.

Bradykardie-induzierende Substanzen

Fingolimod ist in Kombination mit Atenolol und Diltiazem untersucht worden. Wenn Fingolimod in einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden zusammen mit Atenolol angewendet wurde, kam es bei Beginn der Fingolimod-Behandlung zu einer zusätzlichen Reduktion der Herzfrequenz um 15 %. Bei der Kombination mit Diltiazem wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Die Behandlung mit Fingolimod sollte nicht bei Patienten initiiert werden, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können, wie Antiarrhythmika der Klassen Ia und III, Kalziumkanal-Blockern (wie z. B. Ivabradin, Verapamil oder Diltiazem), Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin, behandelt werden, aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Fingolimod in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen, wenn die Medikation zur Verlangsamung der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von anderen Wirkstoffen auf Fingolimod

Fingolimod wird vorwiegend durch CYP4F2 metabolisiert. Andere Enzyme wie CYP3A4 tragen möglicherweise ebenfalls zu seiner Metabolisierung bei, insbesondere im Falle einer starken Induktion von CYP3A4. Es ist nicht zu erwarten, dass potente Inhibitoren von Transporterproteinen die Disposition von Fingolimod beeinflussen. Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ketoconazol resultierte in einer 1,7-fachen Erhöhung der Exposition (AUC) von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat durch die Inhibition von CYP4F2. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Wirkstoffen, die CYP3A4 hemmen können (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin).

Die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin 600 mg zweimal täglich bei Steady-State und eine Einzeldosis von Fingolimod 2 mg reduzierte die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten um ca. 40%. Andere starke CYP3A4 Enzyminduktoren, z.B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und echtes Johanniskraut, können die AUC von Fingolimod

und seinem Metaboliten mindestens in diesem Ausmaß reduzieren. Aufgrund der potentiellen Beeinträchtigung der Wirksamkeit sollte Ihre gleichzeitige Verabreichung mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von echtem Johanniskraut wird jedoch nicht empfohlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Fingolimod auf andere Wirkstoffe

Es ist unwahrscheinlich, dass Fingolimod mit Wirkstoffen interagiert, die hauptsächlich durch die CYP450-Enzyme oder durch Substrate der wichtigsten Transportproteine eliminiert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ciclosporin führte zu keiner Veränderung der Ciclosporin- oder Fingolimod-Exposition. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Fingolimod die Pharmakokinetik von Arzneimitteln verändert, die CYP3A4-Substrate sind.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) hatte keinen Einfluss auf die Exposition der oralen Kontrazeptiva. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt, eine Beeinflussung der Exposition durch Fingolimod ist jedoch nicht zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert, kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Schwangerschaft

Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Fingolimod eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Fingolimod empfohlen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt. Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor (2).

Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.

Stillzeit

Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die 2- bis 3-mal so hoch sind wie im mütterlichen Plasma. Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Fingolimod nicht stillen.

Fertilität

Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Fingolimod mit einem erhöhten Risiko einer reduzierten Fertilität verbunden sein könnte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nach Einleitung der Behandlung mit Fingolimod können jedoch bisweilen Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Bei Einleitung einer Fingolimod-Therapie wird daher empfohlen, die Patienten für einen Zeitraum von 6 Stunden zu beobachten.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Fingolimod (Gilenya®) ist ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten Verschreibung unterliegt (siehe EPAR Annex IIb und Annex I: Zusammenfassung der Produktcharakteristika, Abschnitt 4.2) (3).

Der Beginn und die Überwachung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der MS besitzt.

Posologie

Die empfohlene Dosierung von Fingolimod ist die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg. Fingolimod kann entweder zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

Patienten können direkt von Beta-Interferon oder Glatirameracetat auf Fingolimod umgestellt werden, vorausgesetzt, sie zeigen keine Anzeichen relevanter therapiebedingter Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie.

Besondere Patientengruppen:

- Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Fingolimod mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

- Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fingolimod bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde in den Zulassungsstudien zur MS nicht untersucht. Basierend auf Studien zur klinischen Pharmakologie ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

- Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) darf Fingolimod nicht angewendet werden. Obwohl bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Therapie bei diesen Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden

- Diabetiker

Zur Anwendung von Fingolimod bei MS-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemen ist Fingolimod bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und es sollten regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auf Makulaödeme durchgeführt werden.

- Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

Die folgenden Angaben sind dem Annex IV des EPAR entnommen (4):

Allen Ärzten, die planen Fingolimod zu verordnen, muss ein Informationspaket mit den folgenden Komponenten zu Verfügung gestellt werden:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Fingolimod
- Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister
- Merkblatt für Patienten

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Notwendige Überwachungen bei Behandlungsbeginn
Vor der ersten Verabreichung von Fingolimod

- Durchführen eines EKG zu Studienbeginn vor der ersten Verabreichung von Fingolimod (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt)
- Blutdruckmessung vor der ersten Verabreichung von Fingolimod (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt)
- Leberfunktionstest vor Behandlungsbeginn
- Augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod für Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis in der Vorgeschichte

Bis zu 6 Stunden nach der ersten Dosis (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt)

- Überwachen des Patienten für 6 Stunden nach der ersten Dosis um Zeichen und Symptome von Bradykardie festzustellen. Zusätzlich stündliche Puls- und Blutdruckmessungen. Kontinuierliches (Echtzeit-)EKG wird empfohlen
- EKG am Ende der 6 stündigen Überwachung

> 6 Stunden nach der ersten Dosis (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt)

- Wenn nach 6 Stunden die niedrigste Herzfrequenz gemessen wird: Verlängerung der Herzfrequenzüberwachung um 2 Stunden bis die Herzfrequenz wieder ansteigt

- Empfehlung für eine Nachtüberwachung nach der ersten Dosis (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt)

Erweiterung der Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer medizinischen Einrichtung bis zur Klärung wenn folgende Ereignisse auftraten:

- Notwendigkeit pharmakologischer Maßnahmen während der Überwachung bei Behandlungsbeginn
- AV-Block dritten Grades
- Zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Verabreichung folgende Ereignisse auftreten:
 - Herzfrequenz < 45 bpm
 - Beginn eines AV-Blocks zweiten Grades (oder höher)
 - QTc-Intervall \geq 500 ms

- Fingolimod wird nicht empfohlen bei Patienten mit
 - AV-Block vom Mobitz Typ II zweiten Grades oder höher
 - Sick-Sinus-Syndrom
 - sinusatrialen Blockierungen
 - QTc-Verlängerung > 470 ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer)
 - ischämischer Herzkrankheit
 - zerebrovaskulärer Erkrankung
 - anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt
 - kongestiver Herzinsuffizienz anamnestisch bekanntem Herzstillstand
 - schwerer Schlafapnoe
 - anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie
 - anamnestisch bekannten wiederkehrenden Synkopen

– unkontrollierter Hypertonie

Wenn diese Patienten mit Fingolimod behandelt werden sollen, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen und es muss ein Kardiologe konsultiert werden um die angemessene Überwachung festzulegen. Mindestens ein erweitertes Monitoring während der Nacht wird empfohlen.

- Fingolimod wird nicht empfohlen für Patienten, die gleichzeitig Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III einnehmen.
- Fingolimod wird nicht empfohlen für Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die die Herzfrequenz senken. Wenn Fingolimod bei diesen Patienten eingesetzt werden soll, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen. Außerdem muss ein Kardiologe konsultiert werden um zu Medikamenten zu wechseln, die die Herzfrequenz nicht senken. Mindestens ein erweitertes Monitoring während der Nacht wird empfohlen.
- Fingolimod vermindert die Zahl der peripheren Lymphozyten. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Fingolimod sollte die periphere Lymphozytenzahl bestimmt werden.
- Die Einnahme von Fingolimod kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Fingolimod verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Während schwerer Infekte sollte eine Behandlungspause in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulierenden Medikamenten sollte vermieden werden.
- Die Patienten sind anzuweisen, ihrem verschreibenden Arzt mitzuteilen, wenn Anzeichen oder Symptomen von Infekten während oder bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit Fingolimod auftreten.
- Spezifische Empfehlungen für Impfungen bei Patienten mit beginnender oder laufender Therapie mit Fingolimod
- Eine umfassende augenärztliche Untersuchung nach 3-4 Monaten Fingolimod-Therapie ist notwendig, um frühzeitig eine Einschränkung der Sehfähigkeit durch ein Medikamenteninduziertes Makulaödem zu erkennen.
- Eine augenärztliche Untersuchung während der Behandlung mit Fingolimod ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Uveitis in der Vorgeschichte notwendig.
- Teratogenes Risiko von Fingolimod: eine Schwangerschaft im Laufe der Behandlung mit Fingolimod ist zu vermeiden und ein negative Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn notwendig, der in regelmäßigen Abständen wiederholt wird.
- Frauen im gebärfähigen Alter sind über das ernsthafte Risiko für den Fötus aufzuklären. Während der Behandlung mit Fingolimod und mindestens zwei Monate danach ist eine effektive Verhütungsmethode anzuwenden.

- Die Leberfunktion ist während der Therapie mit Fingolimod im Monat 1, 3, 6, 9 und 12 und regelmäßig danach zu überprüfen.
- Den Patienten ist das Merkblatt für Patienten auszuhändigen.

Das Merkblatt für Patienten muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Es wird ein EKG vor Studienbeginn und Blutdruckmessungen vor der ersten Gabe von Fingolimod durchgeführt (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt).
- Die Herzfrequenz des Patienten wird nach der Erstgabe von Fingolimod (oder wenn die letzte Gabe von Fingolimod mehr als zwei Wochen zurückliegt) für mindestens 6 Stunden überwacht zusammen mit stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen. Die Überwachung erfolgt durch ein kontinuierliches EKG während der ersten 6 Stunden. Nach 6 Stunden muss ein EKG vorliegen und unter bestimmten Umständen kann die Überwachung eine Übernachtung erfordern.
- Die Notwendigkeit, Symptome einer niedrigen Herzfrequenz (wie Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen) nach der Erstgabe von Fingolimod unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Fingolimod wird nicht empfohlen für Patienten mit Herzkrankheiten oder für Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die dafür bekannt sind, die Herzfrequenz zu senken. Sie sollten allen behandelnden Ärzten mitteilen, dass sie mit Fingolimod behandelt werden.
- Die Notwendigkeit, Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monaten nach der Fingolimod-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Die Notwendigkeit, eine Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu zwei Monaten nach der Fingolimod-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
- Fingolimod ist fruchtschädigend. Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter
 - einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen,
 - während der Behandlung mit Fingolimod und mindestens zwei Monate danach eine effektive Verhütungsmethode anwenden,
 - jede (gewollte oder ungewollte) Schwangerschaft, die während und bis zu zwei Monate nach Therapieende mit Fingolimod auftritt, dem verordnenden Arzt unmittelbar mitteilen.
- Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn sowie Überprüfungen der Leberfunktion in den Monaten 1, 3 und 6 der Fingolimod-Therapie und regelmäßig danach, sind notwendig.

Die Informationsmaterialien sind in Modul 5 einzusehen. Die Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels integriert.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Risikominimierungsmaßnahmen sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (Version 7.3, 10. April 2014)(5):

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
Wichtige identifizierte Risiken		
Bradyarrhythmie (einschließlich Überleitungsstörungen und Bradykardie mit Hypotonie) nach der ersten Gabe	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit</p>	<p>Der Therapiebeginn mit Gilenya® resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Nach der ersten Einnahme von Gilenya® setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht die niedrigsten Werte innerhalb der ersten 6 Stunden. Dieser Effekt nach der Einnahme tritt weiterhin auf in den folgenden Tagen, wenn auch normalerweise in geringerer Ausprägung, und klingt meistens innerhalb der darauffolgenden Wochen ab. Bei kontinuierlicher Einnahme kehrt die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Dennoch kann bei einzelnen Patienten die Herzfrequenz am Ende des ersten Monats nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt sein. Die Überleitungsstörungen waren üblicherweise vorübergehend und asymptomatisch. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen von allen schwerwiegenden Spontanberichten mit einer gezielten Herzschlag und Rhythmusstörungen Checkliste (einschließlich der Beobachtungen bei Verabreichen der Erstdosis).</p>	<p>abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.</p> <p>Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.</p> <p>Falls nach Einnahme von Gilenya® Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung wie bei der Erstdosis sollte auch nach der zweiten Dosis von Gilenya® wiederholt werden.</p> <p>Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens 2 weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz < 45 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall ≥ 500 ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) und bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.</p> <p>Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Gilenya® nicht an Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 470 ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer)) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz,</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Gilenya® diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya® nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya® in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Gilenya® wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da der Therapiebeginn mit Gilenya® mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden ist, sollte Gilenya® nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.</p> <p>Die Erfahrungen bei der Anwendung von Gilenya® sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden. Da die Therapieinitiierung mit Gilenya® auch mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz assoziiert ist (siehe auch Abschnitt 4.8, Bradyarrhythmie in der Fachinformation), kann die gleichzeitige Gabe dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns mit Gilenya® mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie mit Gilenya® nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya® nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya® in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt. Wenn die Medikation zur Abnahme der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann, sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird eine</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung können abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit Beginn der Gilenya®-Behandlung bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Gilenya® erneut auftreten. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen. • mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche. • mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat. <p>Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.</p>
Hypertonie	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei</p>	<p>Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Zulassung ausgeschlossen. Gilenya® ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.</p> <p>In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 3 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals ca. 1 Monat nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der zweijährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,1 % der mit Fingolimod 0,5 mg und 3,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Aus diesem Grund sollte der Blutdruck während der Behandlung mit Gilenya® regelmäßig kontrolliert werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.	
Anstieg der Lebertransaminasen	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	<p>Erhöhte Leberenzyme, insbesondere Alanin-Aminotransaminase (ALT) aber auch Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Aspartat-Transaminase (AST) wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Gilenya® behandelt wurden, berichtet. Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0% der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9% der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 1,8% der Fingolimod- und 0,9% der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache des ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. Im Rahmen klinischer Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminase-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.</p> <p>Gilenya® wurde bei Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod ist mit dem Beginn der Behandlung bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis abzuwarten, bis diese abgeklungen ist.</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Gilenya® sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem 5-Fachen des ULN, sollte die Gilenya®-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden.</p> <p>Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte getestet werden, und Gilenya® sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt (z. B. Lebertransaminasen > 5×ULN und/oder Serumbilirubin erhöht). Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.</p> <p>Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Gilenya® unterliegen, sollte Gilenya® bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.</p>
Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	<p>Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei einer Dosis von 0,5 mg berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die berichteten Symptome umfassten plötzliches Auftreten von starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, veränderter mentaler Status, Sehstörungen und Anfälle. Die Symptome von PRES sind üblicherweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer zerebralen Hämorrhagie entwickeln. Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte Gilenya® abgesetzt werden.</p>
Makulaödem	Routinepharmakovigilanz.	Bei 0,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten 3 bis 4

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	<p>Behandlungsmonaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichteten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko von Makulaödemen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zur Anwendung von Gilenya® bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Es wird empfohlen, bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.</p> <p>Die Weiterbehandlung mit Gilenya® bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, dass Gilenya® nach dem Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Gilenya® nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.</p>
Infektionen	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	<p>Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Gilenya® ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 – 30 % vom Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>Vor Therapiebeginn mit Gilenya® sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des großen Blutbilds regelmäßig während der Behandlung und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ zu einer Unterbrechung der Fingolimod-Behandlung führte.</p> <p>Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Gilenya® verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.</p> <p>Vor Therapiebeginn mit Gilenya müssen Patienten auf ihre Immunität gegen Varizellen (Windpocken) überprüft werden. Es wird empfohlen, dass Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>einem Varizellen-Impfstoff vor dem Beginn einer Therapie mit Gilenya einen Antikörper-Test auf Varizella-Zoster-Virus (VZV) durchführen lassen. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Gilenya ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Der Behandlungsbeginn mit Gilenya sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.</p> <p>Die Wirkung von Gilenya® auf das Immunsystem kann das Risiko von Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Patienten, die mit Gilenya® behandelt werden, sollten angewiesen werden, ihrem Arzt während der Behandlung Symptome einer Infektion zu melden.</p> <p>Falls bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte ein Absetzen von Gilenya® in Betracht gezogen werden und vor Wiederaufnahme der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.</p> <p>Das Auswaschen von Fingolimod kann nach Beendigung der Therapie bis zu zwei Monate dauern und die Überwachung auf Infektionen sollte demzufolge über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod Anzeichen einer Infektion zu melden.</p>
Leukopenie und Lymphopenie	Routinepharmakovigilanz.	<p>Da Fingolimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Gilenya® die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.</p>
Reproduktionstoxizität	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2404: Multinationales MS-Register zur Gilenya®-Exposition während der Schwangerschaft zur prospektiven Datensammlung zu Kindern von Frauen, die mit Fingolimod behandelt wurden.</p>	<p>Vor Therapiebeginn mit Gilenya® sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.</p> <p>Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Gilenya® eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Gilenya® empfohlen.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor.</p> <p>Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.</p> <p>Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die 2- bis 3-mal so hoch sind wie im mütterlichen Plasma (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Gilenya nicht stillen.</p> <p>Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Fingolimod mit einem erhöhten Risiko einer reduzierten Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p>
Bronchokonstriktion	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit</p>	<p>Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV1) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Gilenya® auf und blieben im weiteren Verlauf stabil. Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Gilenya® nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.	
Infektionen mit Varizella Zoster	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	Siehe Abschnitt über Infektionen weiter oben.
Hypersensibilität	Routinepharmakovigilanz, inklusive einer gezielten Nachverfolgung von schwerwiegenden Fällen mittels einer spezifischen Checkliste.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt
Wichtige potenzielle Risiken		
Hautkrebs	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit</p>	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	
Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM)	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	In klinischen Studien traten bei einer Fingolimod-Behandlung mit höheren Dosen (1,25 oder 5,0 mg) seltene Ereignisse von Erkrankungen des Nervensystems auf, die ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom und atypische neurologische Erkrankungen, wie Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), umfassen..
Lymphome	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod 0,5 mg Kapseln</p>	Sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung gab es Fälle von Lymphomen verschiedener Typen, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus(EBV)-positiven B-Zell-Lymphoms. Die Inzidenz von Fällen von Lymphomen (B-Zellen und T-Zellen) war in den klinischen Studien höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2399: Einarmige, multizentrische Open-label Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von 0,5 mg Fingolimod (FTY720) einmal täglich oral bei Patienten mit MS</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen aller spontanen Berichte von malignen Erkrankungen (ausschließlich Malignitäten der Haut) mit einer spezifischen Checkliste.</p>	
Andere maligne Neoplasien	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle,</p>	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2399: Einarmige, multizentrische Open-label Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von 0,5 mg Fingolimod (FTY720) einmal täglich oral bei Patienten mit MS</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen aller spontanen Berichte von malignen Erkrankungen (ausschließlich Malignitäten der Haut) mit einer spezifischen Checkliste.</p>	
Thromboembolische Ereignisse	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	Bei Patienten, die mit höheren Dosen Fingolimod (1,25 mg) behandelt wurden, traten seltene Fälle von peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen von allen schwerwiegenden, Spontanberichten von Schlaganfall und ischämischen Ereignissen mit zwei gezielten Checklisten.</p>	
QT-Intervall-Verlängerung	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die</p>	<p>In einer ausführlichen QT-Intervall-Studie führten Dosierungen von 1,25 bzw. 2,5 mg Fingolimod im Steady State, wenn noch ein negativ-chronotroper Effekt durch Fingolimod vorhanden war, zu einer Verlängerung des QTcI mit einem oberen Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls $\leq 13,0$ ms. Es existiert keine Dosis- oder Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Fingolimod und der QTcI-Verlängerung. In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTcI-Ausreißern, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt. In Studien zur Multiplen Sklerose trat keine klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls auf, allerdings waren Risikopatienten für QT-Verlängerung in die klinischen Studien nicht eingeschlossen.</p> <p>Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborene QT-Verlängerung, vermieden werden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.	
Krämpfe	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406:</p>	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.	
Herpes-Virusinfektionen (ohne VZV)	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	Siehe Abschnitt über Infektionen weiter oben.
Off-label Anwendung	Routinepharmakovigilanz.	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Pulmonales Ödem	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p>	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.	
Nierenfunktionsstörung	Routinepharmakovigilanz.	Die Anwendung von Gilenya® bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde in den Zulassungsstudien zur Multiplen Sklerose nicht untersucht. Basierend auf Studien zur klinischen Pharmakologie ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.
Atypischer MS-Schub	Routinepharmakovigilanz. Gezieltes Nachverfolgen spontaner Berichte mittels einer spezifischen Checkliste für atypischen / schweren Schub	Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.
Hämophagozytotisches Syndrom	Routinepharmakovigilanz inklusive einer gezielten Nachverfolgung von möglichen nicht diagnostizierten Fällen mittels einer HPS-Checkliste. Monatliche Recherche in der Sicherheitsdatenbank des Unternehmens nach möglichen nicht diagnostizierten Fällen. Mögliche HPS-Fälle werden unabhängig von einer externen Adjudizierungskommission gesichtet und zugeordnet.	Sehr selten wurden Fälle eines Hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit tödlichem Ausgang bei Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, im Kontext einer Infektion berichtet. HPS ist eine seltene Erkrankung, die im Zusammenhang mit Infektionen, Immunsuppression und einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beschrieben wurde.
Interaktionen mit Ketoconazol	Routinepharmakovigilanz.	Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ketoconazol resultierte in einer 1,7-fachen Erhöhung der Exposition (AUC) von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Wirkstoffen, die

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		CYP3A4 hemmen können (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin).
Interaktionen mit Carbamazepine	Routinepharmakovigilanz.	Die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin 600 mg zweimal täglich bei Steady-State und eine Einzeldosis von Fingolimod 2 mg reduzierte die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten um ca. 40%.
Interaktionen mit Beta-Blockern	Routinepharmakovigilanz.	Die Behandlung mit Gilenya® sollte nicht bei Patienten initiiert werden, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können, wie Antiarrhythmika der Klassen Ia und III, Kalziumkanal-Blockern (wie z. B. Ivabradin, Verapamil oder Diltiazem), Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin, behandelt werden, aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya® in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen, wenn die Medikation zur Verlangsamung der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann.
Interaktionen mit Antiarrhythmika der Klassen Ia oder III	Routinepharmakovigilanz.	Gilenya® wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da der Therapiebeginn mit Gilenya® mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden ist, sollte Gilenya® nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden. Für mehr Informationen siehe Abschnitt über Beta-Blocker weiter oben.
Wichtige fehlende Information		
Ältere Patienten	Routinepharmakovigilanz.	Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Gilenya® mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).
Pädiatrische Patienten	Routinepharmakovigilanz.	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gilenya® bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>Studie D2311: Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktivkontrollierte (IFN-beta 1a) Studie über 2 Jahre zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Gabe von Fingolimod einmal täglich.</p>	<p>Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gilenya® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Multipler Sklerose gewährt.</p>
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2404: Multinationales MS-Register zur Gilenya®-Exposition während der Schwangerschaft zur prospektiven Datensammlung zu Kindern von Frauen, die mit Fingolimod behandelt wurden.</p>	<p>Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen</p> <p>Vor Therapiebeginn mit Gilenya® sollten Frauen im gebärfähigen Alter über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Vor dem Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Gilenya® eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Gilenya® empfohlen.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor.</p> <p>Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.</p> <p>Stillzeit</p> <p>Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden, die 2- bis 3-mal so hoch sind wie im mütterlichen Plasma (siehe</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		<p>Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Gilenya® nicht stillen.</p> <p>Fertilität</p> <p>Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Fingolimod mit einem erhöhten Risiko einer reduzierten Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p>
Patienten mit Diabetes Mellitus	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT entsprechend des lokalen Labels und ohne Patienten mit Natalizumab-Behandlung.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele, Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	Zur Anwendung von Gilenya® bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemen ist Gilenya® bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation) und es sollten regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auf Makulaödeme durchgeführt werden.
Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen</p>	Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Gilenya® nicht an Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 470 ms (Frauen) oder > 450 ms (Männer)) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen von allen schwerwiegenden, Spontanberichten von Schlaganfall und ischämischen Ereignissen mit zwei gezielten Checklisten..</p>	<p>pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Gilenya® diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya® nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya® in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p>
Langzeitrisiko kardiovaskulärer Morbidität / Mortalität	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406:</p>	<p>Risiko wird in der Fachinformation nicht dargestellt.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen von allen schwerwiegenden, Spontanberichten von Schlaganfall und ischämischen Ereignissen mit zwei gezielten Checklisten.</p>	
Langzeitrisiko maligner Neoplasien	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie</p>	Sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung gab es Fälle von Lymphomen verschiedener Typen, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven B-Zell-Lymphoms. Die Inzidenz von Fällen von Lymphomen (B-Zellen und T-Zellen) war in den klinischen Studien höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet.

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2399: Einarmige, multizentrische Open-label Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von 0,5 mg Fingolimod (FTY720) einmal täglich oral bei Patienten mit MS</p>	
Ungeklärte Todesfälle	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2409: gegenwärtig in Planung mit dem primären Endpunkt die langfristige Inzidenz von schweren kardiovaskulären AE unter Fingolimod bei Patienten zu erfassen, die während der ersten</p>	<p>Nach Markteinführung traten vereinzelt Ereignisse mit verzögertem Beginn innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis auf, inklusive einer vorübergehenden Asystolie und eines ungeklärten Todesfalls. Bei diesen Fällen ist die Zuordnung eines Kausalzusammenhangs durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln und/oder durch Vorerkrankungen erschwert. Ein Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Gilenya® ist nicht erwiesen.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
	<p>Applikation von Fingolimod ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis hatten.</p> <p>Gezieltes Nachverfolgen von allen Spontanberichten von plötzlichen oder ungeklärten Todesfällen mit einer gezielten Checkliste.</p>	
Umstellung von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie	<p>Routinepharmakovigilanz.</p> <p>Studie FTY720D2403: prospektive, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen DMT.</p> <p>Studie FTY720D2406: prospektive, nicht-interventionelle, multinationale, parallele Langzeit-Kohortenstudie zur Sicherheit in MS-Patienten mit Behandlungsbeginn mit Fingolimod einmal täglich oder mit einer anderen zugelassenen DMT.</p>	<p>Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Gilenya bei Patienten zu untersuchen, die von Teriflunomid, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab auf Gilenya umgestellt wurden. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf Gilenya, müssen die Halbwertszeit und Wirkungsweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Ein großes Blutbild wird vor der Initiierung mit Gilenya empfohlen, um sicher zu gehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z.B. Zytopenie) abgeklungen sind.</p> <p>Mit Gilenya kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.</p> <p>Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden, damit das große Blutbild wiederhergestellt wird, bevor die Behandlung mit Gilenya begonnen wird.</p> <p>Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab, dauert die Elimination normalerweise bis zu 2-3 Monate nach Absetzen.</p> <p>Teriflunomid wird ebenfalls langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Clearance von Teriflunomid aus dem Plasma einige Monate bis 2 Jahre dauern. Ein Verfahren zur beschleunigten Eliminierung wie es in der Fachinformation von Teriflunomid definiert ist, wird empfohlen oder alternativ sollte die Auswaschphase nicht kürzer als 3,5 Monate sein. Deshalb ist bei der Umstellung von Natalizumab oder Teriflunomid auf Gilenya besondere Vorsicht aufgrund der potenziellen gleichzeitigen Immuneffekte geboten.</p> <p>Alemtuzumab hat schwere und anhaltende immunsuppressive Effekte. Da die tatsächliche Dauer</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation (Stand: 2014)
		dieser Effekte unbekannt ist, wird der Beginn einer Behandlung mit Gilenya nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen dieser Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den individuellen Patienten.

Bei allen o. g. Risiken werden Routinepharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Die Routinepharmakovigilanzaktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie und notwendiger Verlaufskontrollen sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Weitere Vorsichtsmaßnahmen ergeben sich aus der Fachinformation und sind im Folgenden dargestellt.

Fingolimod darf außerdem nicht angewendet werden bei:

- bestehendem Immundefizienzsyndrom.

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

- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).
- schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- bestehenden aktiven malignen Erkrankungen, ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die aktuelle Fachinformation zu Gilenya® sowie der Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive Annex I, IIb und IV wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis. Fachinformation Gilenya 0,5 mg (Stand: 2014). 2014.
2. Karlsson G., Francis G., Koren G., Heining P., Zhang X., Cohen J.A., et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(8):674-80. doi: 10.1212/WNL.000000000000137. Epub 2014 Jan 24.
3. Novartis. European Public Assessment Report Gilenya Annex I-III. . 2011.
4. Novartis. European Public Assessment Report Gilenya Annex IV. . 2011.
5. Novartis. Risk Management Plan Gilenya, Version 7.3. 2014.

