

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (TecfideraTM)

Biogen GmbH

Modul 3B

*Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit
schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)*

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

Stand: 10.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer pädiatrischen MS.....	11
Tabelle 3-2: Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS nach den McDonald-Kriterien 2017	15
Tabelle 3-3: Herleitung der Prävalenz der MS in Deutschland basierend auf den Daten des Morbi-RSA.....	21
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von DMF.....	24
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur.....	79
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
aMS	Adulte Multiple Sklerose
ARR	Jährliche Schubrate (annualized relapse rate)
AVP	Apothekenverkaufspreis
CD	Cluster of Differentiation
CYP	Cytochrome P450
DIS	Räumliche Dissemination (dissemination in space)
DIT	Zeitliche Dissemination (dissemination in time)
DMF	Dimethylfumarat
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN β	Interferon beta
IPMSSG	International Pediatric MS Study Group
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JCV	John Cunningham Virus
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose

Abkürzung	Bedeutung
OKB	Liquorspezifische oligoklonale Banden
p. o.	Per os
pMS	Pädiatrische Multiple Sklerose
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
s. c.	Subkutan
SEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
T2	Transversale Relaxationszeit
TH	T-Helferzellen
µg	Mikrogramm
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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera™) wurde am 30. Januar 2014 in Europa zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis [RRMS]). Am 02. Juni 2021 wurde der Antrag auf Typ II-Variation zur Indikationserweiterung für pädiatrische Patientinnen und Patienten bei der

europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, [EMA]) eingereicht und die Zulassung für die Indikationserweiterung erfolgte am 13. Mai 2022. Im hier vorliegenden Dokument wird daher das Anwendungsgebiet von DMF zur Behandlung von 13 bis 18-jährigen Patientinnen und Patienten mit RRMS betrachtet [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Nachweis des Zusatznutzens von DMF im neuen Anwendungsgebiet wird Interferon beta-1a 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-213) hat am 08. September 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden [2].

Auf Basis des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert: *„Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hoch aktiv ist“.*

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

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat (GA)

Im Rahmen der Evaluierung der Typ II Variation durch die EMA erfolgte eine Anpassung des Alters, sodass nur pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahre im Anwendungsgebiet enthalten sind. Die Biogen GmbH geht davon aus, dass diese Altersanpassung zu keiner Änderung der zVT des G-BA führt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Erstellung von Abschnitt 3.1 wurden folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation von DMF (Tecfidera™) [1]
- finale Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch [2]

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-213 Dimethylfumarat.

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.

Dimethylfumarat ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit RRMS indiziert. Gegenstand dieses Dossiers zur

Nutzenbewertung ist die Indikationserweiterung auf pädiatrische Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, weshalb diese Patientengruppe im Folgenden betrachtet wird.

Beschreibung der Multiplen Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschichten der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird.

Eine pädiatrische MS ist eine seltene Erkrankung [1] und wird definiert durch das Auftreten der ersten Krankheitssymptome vor dem 18. Lebensjahr [2]. Der Krankheitsbeginn vor dem 10. Lebensjahr ist selten, das mittlere Alter bei Beginn der Erkrankung liegt zwischen 12 und 16 Jahren. Ähnlich wie bei Erwachsenen sind Mädchen ab dem 12. Lebensjahr häufiger betroffen als Jungen [3]. Derzeit wird ein möglicher hormoneller Einfluss auf die Pathophysiologie der pädiatrischen MS diskutiert [4].

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten und Patientinnen erholen sich die meisten pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten gut von frühen Schüben und eine Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten. Allerdings deuten Hirnstamminfarkte, schlechte Erholung von einem einzigen Schub und eine größere Häufigkeit von Schüben auf eine höhere Wahrscheinlichkeit künftiger Behinderungen hin [3].

Patientinnen und -Patienten mit MS haben eine reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zur Normalbevölkerung. Leray *et al.* (2015) geben eine Übersicht über zahlreiche Studien aus den vergangenen 20 Jahren und berichten, dass nach Diagnose einer MS die Lebenserwartung zwischen 24 und 45 Jahren liegt, wobei jüngere Studien längere Überlebenszeiten angeben [5].

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

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entwicklung einer pädiatrischen MS

Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> - Mädchen mit einem mittleren Alter bei Beginn der Erkrankung zwischen 12 und 16 Jahren sind mit einem Gesamtverhältnis von etwa 4,5:1 häufiger betroffen als Jungen. Das Verhältnis ist bei Patienten mit früherem Beginn der MS (< 10-12 Jahre) niedriger und der Unterschied ist nicht so stark ausgeprägt. - Es ist möglich, dass hormonelle Veränderungen beim Auftreten von MS eine Rolle spielen [3; 4]
Genetische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - 15 – 20 % der MS-Patientinnen und Patienten berichten, ein Familienmitglied mit MS zu haben. Kinder mit einem Verwandten 1. Grades mit MS (d. h. Eltern oder Geschwister) haben ein um 2 – 4 % erhöhtes Risiko, an MS zu erkranken [6].
Umweltfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Ein verringerter Vitamin D-Spiegel ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko, eine MS zu entwickeln. Bei bereits diagnostizierten MS-Patientinnen und -Patienten kann zu wenig Vitamin D das Risiko, einen Schub zu bekommen, erhöhen [7; 8]. - Kinder, deren Eltern rauchen, haben ein höheres MS-Risiko. Die Dauer der Exposition wirkt sich ebenfalls auf das Risikoniveau aus [9; 10].
Geografische Region	<p>Als mögliche Risikofaktoren werden diskutiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein gemeinsamer, nur in bestimmten Regionen vorkommender Krankheitserreger, saisonale Unterschiede [11], Ernährungsgewohnheiten [12] sowie Unterschiede in Bodenmineralien [13] - Die „Hygiene-Hypothese“, also eine geringere Exposition gegenüber Krankheitserregern in der Kindheit als Folge der stärkeren Hygiene in den Industrieländern [12] - Die Nähe zum Äquator ist mit einer höheren Sonnenlicht-Exposition verbunden [11]
Weitere Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Übergewicht im Kindesalter ist bei Mädchen verbunden mit einem erhöhten Risiko für pädiatrische Multiple Sklerose (pMS) / klinisch isoliertes Syndrom (KIS). Bei übergewichtigen Jungen zeigte sich kein erhöhtes Risiko [14]. - Zu wenig über die Nahrung aufgenommenes Eisen kann das Risiko für MS bei Kindern erhöhen [15]. - Mehrere Viren, insbesondere das Epstein-Barr-Virus (EBV), stehen im Verdacht, an der Entstehung der MS beteiligt zu sein [16-18]
<p>Abkürzungen: EBV: Epstein-Barr-Virus; KIS: klinisch isoliertes Syndrom; MS: Multiple Sklerose, pMS: Pädiatrische Multiple Sklerose</p>	

Pathogenese der MS

In den letzten Jahrzehnten konnte die Forschung wesentliche, bei der Entstehung der MS relevante Faktoren identifizieren, wenngleich die vollständige Pathogenese der Erkrankung bislang unklar ist. Bei der MS sind verschiedene Regionen des ZNS von einem Verlust der isolierenden Myelinschicht der Nervenzellen (Demyelinisierung), die durch Oligodendrozyten gebildet wird, betroffen. MS verursacht eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, was zur Migration von Immunzellen (Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen) und zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führt, was Entzündungen, Bildung von

sklerotischen Plaques (Läsionen), Demyelinisierung und Neurodegeneration induziert. Typische Prädilektionsstellen im ZNS sind der Sehnerv, die periventrikulären Regionen, der Hirnstamm und das Rückenmark [19].

Bisher herrschte die Ansicht, dass vornehmlich die weiße Substanz des ZNS von der Erkrankung betroffen sei. Aktuelle Untersuchungen zeigen hingegen, dass auch pathologische Veränderungen der grauen Substanz erheblich zum Krankheitsbild beitragen [20; 21]. Ein bedeutender Anteil der Behinderungsprogression in der MS kann auf Schäden in der grauen Substanz zurückgeführt werden [22].

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

Verlaufsformen und Symptomatik der MS

Sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen treten verschiedene Verlaufsformen der MS auf. Grundsätzlich ist der Krankheitsverlauf der MS in Hinblick auf die Schubrate, Dauer der Schübe oder Behinderungsprogression von Patientin und Patient zu Patientin und Patient und auch im Verlauf einer einzelnen Patientin / eines einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Allgemein werden folgenden Stadien und Verlaufsformen der MS voneinander abgegrenzt, die sich hinsichtlich Häufigkeit der Schübe und Progression der Erkrankung unterscheiden [23-25]:

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

Das **KIS** stellt auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten das Anfangsstadium der klinischen Erkrankung dar, bei dem ein erster klinischer Schub auftritt, die Kriterien der sogenannten zeitlichen Dissemination (Nachweis der Krankheitszeichen zu unterschiedlichen Zeitpunkten) jedoch fehlen, aber sowohl die klinische Symptomatik als auch das Läsionsmuster in der zerebralen und/oder spinalen MRT sind typisch für eine Multiple Sklerose [25]. Als Besonderheit bei der pädiatrischen MS kann ein erster Schub nicht als solcher gewertet werden, wenn eine komplexe multifokale Symptomatik mit Enzephalopathie besteht, da ein solcher Schub nicht sicher von einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) unterschieden werden kann [25]. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten müssen daher

differentialdiagnostisch demyelinisierende Syndrome ausgeschlossen werden, die in der Kindheit und Jugend auftreten können. Dazu gehören eine Sehnerventzündung, eine transverse Myelitis, eine Neuromyelitis optica oder eine akute disseminierte Enzephalomyelitis [26].

Bei über 98 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten beginnt die MS klinisch mit einem **schubförmig remittierenden Verlauf (RRMS)** [3; 4]. Sie ist gekennzeichnet durch unvorhersehbare akute Anfälle (Schübe) mit neurologischen Symptomen, gefolgt von einer vollständigen oder partiellen Funktionserholung. Die meisten pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MS zeigen die gleichen Symptome wie erwachsene RRMS-Patientinnen und Patienten mit einer Lokalisierung der Entzündungsherde entweder allein oder in Kombination in der Sehbahn, im Hirnstamm, im Kleinhirn oder im Rückenmark, wobei eine Beteiligung des Hirnstamms beim initialen Schub bei einer pädiatrischen MS-Form häufiger auftritt als bei der adulten MS [3].

Im Vergleich zur MS mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter sind häufige Schübe bei pädiatrischer MS in den ersten Jahren nach Krankheitsbeginn charakteristisch und die jährliche Schubrate (annualized relapse rate [ARR]) ist somit bei pädiatrischer MS höher als bei adulter MS [3]. Die mittlere Schubrate beträgt bei der pädiatrischen MS 1,9 im ersten Jahr nach Manifestation, 0,7 im zweiten Jahr und 0,4 im dritten Jahr [25]. In einer prospektiven Studie wurde gezeigt, dass die ARR nach mittlerer Beobachtungszeit von 3,67 Jahren für pädiatrische MS-Patientinnen und Patienten und 3,98 Jahren für erwachsenen Patientinnen und Patienten entsprechend bei 1,1 und 0,4 ($p < 0.001$) lag. Die Beobachtungszeit umfasste unbehandelte Perioden und Perioden unter einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Disease-modifying therapy [DMT]). Der Unterschied in der ARR zwischen den Populationen blieb auch unter DMT bestehen. [27].

Die neurologische Symptomatik zeigt sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen durch Kognitions-, Mobilitäts- und Sensitivitätsstörungen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und verringerter Thalamusgröße, geringerem Gehirnvolumen sowie geringerem Volumen der grauen Substanz bei pädiatrischer MS [28].

Bei Kindern und Jugendlichen zeigen 30 bis 40 % der pädiatrischen Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf kognitive Defizite, 50 % zeigen Zeichen einer Depression und 70 % leiden unter Fatigue [29]. Diese führt dazu, dass pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten sich kognitiv nicht gleichermaßen entwickeln können wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung [30].

Der erste Schub einer pädiatrischen MS ist bei Kindern typischerweise ein polyfokales und bei Jugendlichen ein monofokales klinisches Ereignis [25]. Kinder jünger als 10 Jahre haben häufiger eine Hirnstamm-beteiligung als ältere Kinder und können polyfokale Defizite und Enzephalopathie aufweisen [3]. Pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten haben auch eine höhere Anzahl an T2-Läsionen und ausgedehnten T2-hyperintensiven Bereichen zum Zeitpunkt der ersten MS-Symptome als erwachsene MS-Patientinnen und -Patienten [31].

Bei einer pädiatrischen MS kann das Fortschreiten der Erkrankung zudem langsamer sein als bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten und somit auch die Zeit bis zum Auftreten

eines irreversiblen neurologischen Defizits. Das Alter beim Auftreten einer signifikanten Behinderung ist dennoch niedriger als bei MS im Erwachsenenalter, da sich die Krankheit bei Kindern früher manifestiert [2; 3; 32]. Nachdem durch die Erkrankung ein Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Score von 4 erreicht wurde, entwickelt sich die Krankheitsprogression der MS bei Kindern und Erwachsenen zeitlich ähnlich weiter [3]. Pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten erreichen wegen des frühen Krankheitsbeginns im Krankheitsverlauf etwa 10 Jahre früher einen vergleichbaren Behinderungsgrad als Personen, bei den sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter manifestiert [33].

Bei Manifestation der MS im Kindes- oder Jugendalter tritt der Übergang in die sekundäre Progredienz in der Regel nach 10 - 20 Jahren auf (**SPMS**). Diese ist gekennzeichnet durch eine schleichende Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen, ohne oder unabhängig vom Auftreten weiterer Schübe.

Eine primär progrediente MS tritt bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bei weniger als 2 % der berichteten Fälle auf [3]. Bei dieser Verlaufsform der MS kommt es schon primär zu einer kontinuierlich zunehmenden Behinderung ohne Schübe.

Neben der Verlaufsform ist das Ausmaß der Krankheitsaktivität für die Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung, da die Erkrankungsaktivität das Progressionsrisiko und die damit verbundene Morbidität und Lebensqualität bedingt. Ferner hängt von der Erkrankungsaktivität die Wahl bzw. der erforderliche Wechsel der Therapie ab [34]. Sowohl für pädiatrische als auch für erwachsene Patientinnen und Patienten wird die Definition der Krankheitsaktivität im wissenschaftlichen Kontext kontrovers diskutiert und kontinuierlich weiterentwickelt; bekannte angewendete Differenzierungen sind „nicht-aktiv“ vs. „aktiv“ und „aktiv“ vs. „wahrscheinlich hoch-aktiv“ [24; 35-38]. Die verwendeten Definitionen beruhen auf verschiedenen Parametern zur Schubrate und der MRT-Aktivität [35; 37].

Diagnose der RRMS bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Die Diagnose der RRMS bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist aufgrund von möglichen neurologischen Differentialdiagnosen herausfordernd und basiert auf den auch für Kinder und Jugendlichen geltenden McDonald-Kriterien von 2017 [37; 39; 40]. Wichtig ist, dass zunächst andere Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz wie beispielsweise zerebrale Vaskulitiden, eine ADEM und Leukenzephalopathien ausgeschlossen wurden.

Die zuletzt 2017 aktualisierten McDonald-Kriterien beruhen auf klinischen und paraklinischen Befunden hauptsächlich durch MRT-Darstellung und ermöglichen bereits nach dem ersten klinischen Ereignis (Krankheitsschub) eine MS-Diagnose sicher stellen zu können [37; 39]. Gemäß der aktuell gültigen McDonald-Kriterien muss für eine Diagnose die zeitliche und räumliche Verteilung der Symptomatik nachgewiesen werden. Eine Besonderheit für die pädiatrische MS ist, dass ein erster Schub nicht als solcher gewertet werden kann, wenn eine komplexe multifokale Symptomatik mit Enzephalopathie besteht, da ein solcher Schub nicht sicher von einer ADEM unterschieden werden kann.

Bei der Diagnostik der pädiatrischen MS liegt die Herausforderung darin, die MS von den zahlreichen anderen Erkrankungen bei Kindern zu unterscheiden, bei denen es ebenfalls zu vorübergehenden demyelinisierenden Episoden kommen kann [41-43].

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

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

Zahl der Schübe	Objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1 (und eindeutige historische Evidenz für eine vorherige Attacke, die auf eine Läsion in einer anderen anatomischen Region hindeutet)	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion <i>oder</i> DIS-MRT
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub <i>oder</i> DIT-MRT <i>oder</i> OKB
1	1	DIS <i>und</i> DIT
Abkürzungen: DIS: räumliche Dissemination (dissemination in space); DIT: zeitliche Dissemination (dissemination in time); MRT: Magnetresonanztomographie; OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden Quelle: [25; 37]		

Bei der Beobachtung der MS werden Verlaufskontrollen und regelmäßige medizinische Untersuchungen empfohlen. Während der Behandlung sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. MRT-Kontrollen sollten zusätzlich alle sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Im Allgemeinen sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen abhängig gemacht werden [44].

Behinderungsprogression

Die Einstufung der Behinderung erfolgt mittels EDSS. Der EDSS ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung von neurologischen Einschränkungen und Behinderung und ist weltweit der Goldstandard bei MS zur Messung der Behinderungsprogression [45; 46]. In der aktuellen Leitlinie der EMA [47] bezüglich klinischer Untersuchungen von Arzneimitteln für die Behandlung von MS wird der EDSS als einzig verfügbares validiertes Messinstrument zur Erfassung der Behinderungsprogression empfohlen. Der EDSS wird verwendet, um den Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten und -Patientinnen zu messen und zu bewerten. Der EDSS umfasst einen Gesamtscore

auf einer Skala von 0 bis 10. Die Ermittlung des EDSS-Scores beruht auf der Untersuchung der Funktionellen Systeme (FS) der Patientinnen und der Patienten (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorik, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktion). Diese FS werden anhand einer Skala von 0 bis 5 (Grad 0 = normal, Grad 5 = völliger Funktionsverlust der FS) bewertet und daraus der EDSS-Score berechnet. Mit Zunahme des EDSS-Scores liegt bei MS-Patientinnen und -Patienten eine höhere Behinderungsbeeinträchtigung vor. Ab einem EDSS von 4 ist die Einschränkung der Mobilität und die damit verbundene Lebensqualität der Patientinnen und der Patienten von entscheidender Bedeutung.

Krankheitsschübe bei Kindern sind nach einer EDSS-Beurteilung häufig als schwerwiegend einzuordnen, verglichen mit Schüben bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten. Trotz der Schwere der Schübe und der neurologischen Defizite während der Schübe erholen sich die meisten Kinder vollständig oder nahezu vollständig, und eine bleibende Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten. Als Begründung für diesen Unterschied zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten werden effiziente Reparaturmechanismen im Kindesalter genannt [26; 48].

Obwohl im Kindesalter weniger Behinderung hervorgerufen wird, verursachen die Schübe trotzdem gravierende Schäden, die später mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Behinderung führen [3]. Mit zunehmendem Alter reduziert sich die EDSS-Erholung nach einem Schub pro Dekade um 0,15 Punkte. Alle 10 Jahre steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich der EDSS-Score nicht mehr verbessert um das 1,33-Fache [49].

Krankheitslast und gesellschaftliche Folgen der pädiatrischen MS

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten treten aufgrund der MS verstärkt kognitive Dysfunktionen und Fatigue früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch es zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt und die Lebensqualität stark eingeschränkt wird. Von pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten zeigen etwa 30 % eine kognitive Dysfunktion, die sich beispielweise durch Defizite in den Bereichen Gedächtnis sowie komplexe Aufmerksamkeit zeigt und auch durch die sprachlichen Fähigkeiten der Kinder. Zudem wurden bei 50 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten depressive Symptome berichtet und bei 75 % Fatigue [50].

Somit können sich pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten nicht gleichermaßen entwickeln wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung. Dies zeigt sich besonders im schulischen und sozialen Alltag [30]. Die pädiatrische MS beeinflusst bei 56 % der Kinder die schulischen Leistungen und Alltagsaktivitäten [29]. Durch Arzttermine, auftretende Schübe und unerwünschte Arzneimittelwirkungen verpassen pädiatrische MS-Patientinnen und Patienten eine hohe Anzahl von Schultagen, brauchen eine Schulbegleitung oder müssen das Schuljahr wiederholen [30].

Die Beeinträchtigungen in der schulischen Entwicklung führen dazu, dass die Patientinnen und Patienten möglicherweise nach Schulabschluss Schwierigkeiten haben eine gute Berufsausbildung auszuüben. Dadurch können diese häufiger sozial beeinträchtigt sein, da sie

beispielsweise keinen Job finden oder mit einem Jobverlust konfrontiert sind und dadurch ihr wirtschaftlicher und sozialer Status leidet [51-53].

Patientinnen und Patienten mit MS berichten aufgrund ihrer Erkrankung durchgehend von einer geringeren Lebensqualität, die sich mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe abermals verschlechtert [54].

Nicht nur für pädiatrische MS-Patientinnen und -Patienten ist die Erkrankung belastend, auch bei Angehörigen und betreuenden Personen kommt es zu merkbaren Einschnitten in der Lebensqualität. Die Belastung durch die MS kann bei Betroffenen zu schwerwiegenden Belastungen des emotionalen Gleichgewichts führen und fordert außerdem von den Familienmitgliedern eine andauernde Anpassung durch das Fortschreiten der Erkrankung. Durch die hohe Belastung der Lebensqualität leidet ebenfalls die Erwerbstätigkeit von Eltern und betreuenden Personen [55].

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für DMF [56].

DMF ist zugelassen „zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)“.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das Behandlungsziel einer MS-Therapie ist die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, die bestmögliche Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie eine Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten so gut wie möglich zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine Therapie frühzeitig einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden [37].

Da sich die S1-Leitlinie für pädiatrische MS in Bearbeitung befindet, orientieren sich die Empfehlung für pädiatrische Patientinnen und Patienten an der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ für Erwachsene. Dabei ist zu berücksichtigen, dass „grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten wie für Erwachsene gelten“ unter Berücksichtigung der Zulassung [25; 37].

Für die Behandlung der MS ist eine Vielzahl von Immuntherapeutika zugelassen, allerdings nicht für Kinder und Jugendliche. Therapieentscheidungen bei Kindern werden sicherlich auch

dadurch eingeschränkt, dass mögliche Nebenwirkungen gegebenenfalls noch schwerer ins Gewicht fallen.

Nebenwirkungen, wie z. B. grippeähnliche Symptome, vor allem bei Beta-Interferonen führen zu hohen Therapieabbruchquoten (bis zu 43 %) [44]. Am häufigsten treten Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Es können auch vorübergehend neurologische Symptome auftreten, die einem Schub ähneln. Zudem können jederzeit Episoden von erhöhtem Muskeltonus und/oder starker Muskelschwäche auftreten, die willkürliche Bewegungen verhindern. Bei Patientinnen und Patienten mit früheren oder aktuellen depressiven Erkrankungen ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Suizidgedanken in der Vorgeschichte. Bei MS-Patientinnen und Patienten treten diese bekanntermaßen häufiger in Zusammenhang mit der Verwendung von Interferonen auf, deshalb kommt es oft zu einer engmaschigen Betreuung und Überwachung und teilweise zu einem nötigen Abbruch der Therapie [57].

Durch den Mangel an zugelassenen Alternativen ist eine Therapie der Erkrankung, die sich an den individuellen Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten und an dem patienteneigenen Risikoprofil orientiert, für junge Patientinnen und Patienten nur bedingt möglich. Neue Arzneimittel sollen helfen, eine Schubprävention und ein verzögertes Fortschreiten der Erkrankung zu erreichen, um pädiatrische Patienten und Patientinnen, die ihre Erkrankung mit den derzeit zur Verfügung stehenden Therapien nicht ausreichend kontrollieren können, alternative Behandlungsmöglichkeiten mit einem verbesserten Nutzen-Risiko-Profil bieten zu können.

Für die milde und moderate RRMS stehen lediglich GA und Interferone sowie seit kurzem erstmalig mit Teriflunomid auch eine orale Therapie zur Verfügung.

Bei bis zu 30 % der pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten bringt die Behandlung der Erkrankung mit INF β oder GA nicht den gewünschten Therapieerfolg und es kommt zu Krankheitsdurchbrüchen [58], wodurch eine Therapieumstellung notwendig wird. Gründe für eine fehlende Adhärenz beziehen sich – neben einem erlebten Mangel an Wirksamkeit – oftmals auf die Art der Applikation und umfassen u. a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit [59; 60], da viele etablierte Wirkstoffe in der MS-Therapie nur als parenterale Darreichungsform verfügbar sind.

Eine Non-Adhärenz in Bezug auf die korrekte Anwendung der Immuntherapeutika berichteten in einer prospektiven Studie 37 % der pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten. Dieses lag in den meisten Fällen daran, dass die Medikation vergessen wurde, jedoch wurde auch von den pädiatrischen Patientinnen und Patienten angegeben, dass die Anwendung absichtlich wegen der schmerzhaften Injektion ausgesetzt wurde oder weil bestimmte Aktivitäten durch die Medikation beeinträchtigt werden [61].

Bei Teriflunomid ist zu berücksichtigen, dass trotz direkt vergleichender Evidenz in Form einer aktiv kontrollierten Studie gegenüber IFN β -1a bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit gezeigt werden konnte [62].

und ein Zusatznutzen nicht belegt ist [63]. Das Sicherheitsprofil von Teriflunomid ist gut charakterisiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Haarausfall (Alopezie), Kopfschmerzen, erhöhte Leberwerte sowie gastrointestinale Beschwerden sind [62].

Bedarfsdeckung durch DMF

DMF stellt für pädiatrische Patienten und Patientinnen eine neuartige Therapie für RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Außerdem stellt der Wirkmechanismus von DMF eine wichtige Alternative zu bisherigen Wirkansätzen der MS-Therapeutika dar. Durch DMF kann die für viele Patientinnen und Patienten belastende Injektion und die durch Injektionen bedingten lokalen Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse, die häufig zu Therapieabbrüchen führen, vermieden werden [64; 65]. Ebenso vermieden werden starke Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome unter Interferonen, durch welche MS-Patientinnen und Patienten auch ihre MS-Therapie abbrechen [66].

Dimethylfumarat ergänzt somit als bewährter Wirkstoff in der adulten RRMS die möglichen oralen Therapieoptionen der pädiatrischen MS. Die zugelassenen Basistherapien IFN und GA werden parenteral verabreicht, was häufig mit Nebenwirkungen an der Applikationsstelle einhergehen kann. Die orale Einnahme wird von den betroffenen Kindern und Eltern bevorzugt und kann die Patientenzufriedenheit und Adhärenz steigern. Darüber hinaus bietet die Verstoffwechslung über den Zitronensäurezyklus den Vorteil, dass kaum Wechselwirkungen zu anderen Begleitmedikationen auftreten, die ggf. über den Cytochrom P450 (CYP)-Weg verstoffwechselt werden. Da DMF über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem übergehen kann, reduziert DMF Entzündungsreaktionen in zentralen Zellen des Nervensystems.

Dimethylfumarat zeigt eindeutig patientenrelevante Vorteile gegenüber bereits etablierten Therapien und kann demnach einen wesentlichen Teil des therapeutischen Bedarfs abdecken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz der Multiplen Sklerose

Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGN [37] erkranken jedes Jahr zwischen 16 und 18 pro 100 000 Versicherten neu an Multipler Sklerose. Die Leitlinienautoren berufen sich dabei auf die Publikationen von Holstiege *et al.* (2017) und Daltrozzo *et al.* (2018) [67; 68]. Bei der Studie von Holstiege *et al.* handelt es sich um eine populationsbasierte deutschlandweite Studie mit Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter in der vertragsärztlichen Versorgung durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Daltrozzo *et al.* untersuchten hingegen Datensätze von 2006 bis 2015 von mehr als 10 Millionen Versicherten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern. Gemäß einer Studie von Reinhardt *et al.* aus dem Jahr 2014 beträgt die geschätzte Inzidenz der pädiatrischen MS 0,64 pro 100 000 Personenjahre mit deutlichem Anstieg von der Altersgruppe ≤ 10 (0,09/100 000) auf 2,64 pro 100 000 in der Altersgruppe 14 – 15 Jahre [2]. Die Daten basieren auf einer prospektiven, landesweiten Erhebung von MS bei Kindern und Jugendlichen ≤ 15 Jahren in auf MS spezialisierten Kinderkrankenhäuser, MS-Zentren und Privatpraxen zwischen 2009 und 2011.

Prävalenz der Multiplen Sklerose

Eine Analyse von Petersen *et al.* ermittelt die Prävalenz der MS auf Basis der Daten des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) für alle GKV-Versicherte im Jahr 2010 [69]. Die Prävalenz für die Altersgruppe 0-17 Jahre wurde mit etwa 40 Fällen je 100 000 Versicherte angegeben. Laut der interaktiven Bevölkerungspyramide des statistischen Bundesamtes lebten im Jahr 2010 insgesamt 81,5 Millionen Menschen in Deutschland [70]. Davon gehörten 13,3 Millionen Menschen der Altersgruppe 0 – 17 Jahre an. Somit ergibt sich für das **Jahr 2010** eine **Prävalenz von 5 320 Kindern und Jugendlichen mit MS** in der GKV.

Da diese Daten aus dem Jahr 2010 stammen, soll die Herleitung der aktuellen Prävalenz der MS analog zu bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der MS [71-74] erfolgen. Hierzu werden aktuelle Daten zu MS-Erkrankten in der gesetzlichen Versicherung des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS, vormals Bundesversicherungsamt) herangezogen. Basis hierfür ist der Morbi-RSA, bei dem die MS sowie weitere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ (HMG072) und „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ (HMG234) erfasst werden [75]. Für die Bestimmung der Gesamtprävalenz der MS in Deutschland werden beide HMG gemeinsam betrachtet, wobei eine Dauermedikation vorliegt, wenn eine krankheitsmodifizierende Therapie im Berichtsjahr für mindestens 183 Tage erfasst wurde. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen Berichte zum Jahresausgleich bis zum Jahr 2020 vor [76]. Laut dem Bericht zum Jahresausgleich im Jahr 2020 wurden 50 817 333 Versicherungstage (VT) in der Risikogruppe HMG072 und 44 830 798 VT in der Risikogruppe HMG234 erfasst. Umgerechnet auf ein Jahr mit 365 Tagen ergibt dies 139 226 bzw. 122 825 Patientinnen und Patienten in den einzelnen Risikogruppen und insgesamt 262 051 Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Laut dem Modul 3 der Nutzenbewertung zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 gibt das Bundesversicherungsamt auf Anfrage durch Sanofi-Aventis einen Anteil von 96 %

MS-Patienten an der Gesamtheit der Patienten in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 an [73]. Dieser Anteil wurde bereits in anderen Verfahren zur MS anerkannt [71; 72; 74]. Da keine neueren Daten zur Aufteilung im Morbi-RSA vorliegen, wird im Rahmen der hier vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls der Anteil der MS an den HMG 072 und 234 von 96 % herangezogen. Basierend auf diesem Prozentsatz ergibt sich eine Prävalenz der MS in Deutschland von **251 569** gesetzlich krankenversicherten Patientinnen und Patienten.

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

	Versicherungstage	Anzahl Patientinnen und Patienten
HMG072 (2020)	50 817 333	139 226
HMG234 (2020)	44 830 798	122 825
Summe Patientinnen und Patienten in HMG072 und HMG234 (2020)		262 051
Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose in HMG072 und HMG234 (Anteil 96 %) in der gesetzlichen Krankenversicherung		251 569
Quelle: [76] HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das Erkrankungsalter bei MS liegt im Mittel zwischen 20 und 40 Jahren [37]. Trotz des mittleren Erkrankungsalters von über 20 Jahren können auch Kinder und Jugendliche an MS erkranken. Die MS ist dabei sogar die häufigste neurologische Erkrankung im Kindesalter. So erkrankt jeder zwanzigste Betroffene vor dem 16. Lebensjahr, zirka 0,5 Prozent sogar vor dem Zehnten [77]. Der Krankheitsbeginn vor dem 10. Lebensjahr ist selten, das mittlere Alter bei Beginn der Erkrankung liegt zwischen 12 und 16 Jahren. Für die pädiatrische MS liegt wie bei Erwachsenen ein Geschlechterunterschied vor, Mädchen ab dem 12. Lebensjahr sind häufiger betroffen als Jungen [3]; bis zum 10. Lebensjahr sind Jungen häufiger betroffen [77].

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

Im Rahmen des Morbi-RSA werden jährlich Daten zu gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit bestimmten Erkrankungen – darunter auch MS – erhoben. Auf Grundlage dieser Daten lässt sich ein leichter Anstieg der MS-Prävalenz in Deutschland über die Zeit ableiten. Um den leichten Anstieg zu erklären, kommen verschiedene Faktoren in Betracht [78]:

- Frühzeitigere Diagnose

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

Die Frage, ob die genannten Faktoren somit lediglich zu erhöhten Diagnosestellungen führen oder ob eine tatsächliche Erhöhung der MS-Prävalenz vorliegt, kann nicht abschließend und valide beantwortet werden. Daher wird in Einklang mit aktuellen vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung der MS von einer gleichbleibenden Prävalenz der Erkrankung in den kommenden 5 Jahren ausgegangen [71; 72].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dimethylfumarat (Tecfidera™)	5 844 – 10 879	5 148 – 9 584
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Herleitung der Zielpopulation für die Indikationserweiterung von DMF für die Behandlung von pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren wurde ein mehrstufiges Verfahren angewandt. Zunächst wurde die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 des Morbi-RSA ermittelt **(1)**. Anschließend wurde der Anteil von Patientinnen und Patienten mit MS an dieser Gesamtheit bestimmt **(2)**. Da die Indikationserweiterung von DMF nun neben der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten auch die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 13 Jahren einschließt, wurde im nächsten Schritt der Anteil von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ermittelt **(3)**. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, lässt sich die MS in verschiedene Verlaufsformen unterscheiden. Dabei ist DMF zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS zugelassen, sodass im nächsten Schritt der Anteil von RRMS-Patientinnen und Patienten an der Gesamtheit der MS bestimmt wird **(4)**. Zusätzlich lässt sich die MS in Abhängigkeit von (Vor-)Behandlung und Krankheitsaktivität einteilen. Das Anwendungsgebiet für DMF lautet gemäß Fachinformation „Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“ [56]. Der G-BA hat im Rahmen der Festlegung der zVT [79] die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation als *Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hoch aktiv ist*“ definiert. Nach dem Beratungsgespräch erfolgte eine Anpassung des Alters, sodass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 13 bis < 18 Jahre im Anwendungsgebiet enthalten sind. Dementsprechend werden in einem weiteren Schritt diejenigen Patientinnen und Patienten ermittelt, die der Definition des G-BA entsprechen, wobei eine Altersspanne von ≥ 13 bis < 18 Jahre verwendet wird **(5)**. Da es sich bei den Daten des Morbi-RSA um Patientinnen und Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung handelt, werden in einem letzten Schritt alle Patientinnen und Patienten, die der Definition des G-BA entsprechen, unabhängig von ihrem Versicherungsstatus ermittelt **(6)**. Die Herleitung der Zielpopulation inklusive aller Teilberechnungen findet sich in Tabelle 3-5 [80].

Bei der Berechnung von Patientenzahlen wurde in allen Schritten bis zur nächsten vollen Zahl aufgerundet. Da ein Bericht zum Jahresausgleich des Morbi-RSA bisher nur bis zum Jahr 2020 vorliegt, wurde zur Vereinheitlichung auch Daten zur Gesamtbevölkerung in Deutschland und zum Anteil der gesetzlich Versicherten in Deutschland aus dem Jahr 2020 verwendet.

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von DMF

Schritt		Anzahl (n)	Anteil (%)
1	Versicherte in Risikogruppe HMG072 (2020) [76] (50 817 333 Versicherungstage / 365 Tage)	139 226	
	Versicherte in Risikogruppe HMG234 (2020) [76] (44 830 798 Versicherungstage / 365 Tage)	122 825	
	Summe Patientinnen und Patienten in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 (2020)	262 051	
2	Anteil Patientinnen und Patienten mit MS in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 [73]		96,0
	Anzahl Patientinnen und Patienten mit MS in den Risikogruppen HMG072 und HMG234 (2020)	251 569	
3	Anteil Kinder an der Gesamtzahl der MS-Fälle (untere Grenze) [81]		3,0
	Anteil Kinder an der Gesamtzahl der MS-Fälle (obere Grenze) [81]		5,0
	Anzahl Kinder mit MS (untere Grenze)	7 548	
	Anzahl Kinder mit MS (obere Grenze)	12 579	
4	Anteil Patienten mit RRMS an der Gesamtzahl der MS-Fälle (untere Grenze) [82]		74,2
	Anteil Patienten mit RRMS an der Gesamtzahl der MS-Fälle (obere Grenze) [71]		82,9
	Anzahl Kinder mit RRMS (untere Grenze)	5 601	
	Anzahl Kinder mit RRMS (obere Grenze)	10 428	
5	Anteil Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist [71]		91,9
	Anzahl Kinder mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist (untere Grenze)	5 148	
	Anzahl Kinder mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder deren Erkrankung mit krankheitsmodifizierender Therapie nicht hochaktiv ist (obere Grenze)	9 584	
6	Bevölkerung Deutschland gesamt (2020) [83]	83 155 031	
	GKV-Versicherte gesamt (2020) [84]	73 274 131	88,1
	Patientinnen und Patienten Gesamtbevölkerung (GKV und PV; untere Grenze)	5 844	

Schritt		Anzahl (n)	Anteil (%)
	Patientinnen und Patienten Gesamtbevölkerung (GKV und PV; obere Grenze)	10 879	
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: Multiple Sklerose; PV: private Krankenversicherung; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose			

Schritt 1

Zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten in den HMG „Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“ (HMG072) und „Multiple Sklerose mit Dauermedikation“ (HMG234) wurden die für 2020 angegebenen Versicherungstage (HMG072 = 50 817 333 und HMG234 = 44 830 798) [76] durch 365 (Anzahl der Tage in einem Jahr) geteilt und anschließend addiert. Dieses Vorgehen ergibt 139 226 bzw. 122 825 Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Risikogruppen und insgesamt 262 051 Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Schritt 2

Da die HMG072 und HMG234 neben MS-Patientinnen und Patienten auch Patientinnen und Patienten mit anderen demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems beinhalten, wird in Schritt 2 die Anzahl der MS-Patientinnen und Patienten innerhalb dieser Gruppen ermittelt. Dazu wird eine Anfrage durch Sanofi-Aventis an das Bundesversicherungsamt herangezogen, welches den Anteil der MS-Patientinnen und Patienten an der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in HMG072 und HMG234 mit 96 % angibt [73]. Basierend auf diesem Prozentsatz ergeben sich 251 569 gesetzlich krankenversicherten MS-Patientinnen und Patienten in Deutschland.

Schritt 3

In Schritt 3 wird der Anteil von Kindern an der Gesamtheit der MS-Patientinnen und Patienten in Deutschland ermittelt. Dazu wird die Publikation von Stark *et al.* aus dem Jahr 2009 herangezogen, die einen Anteil 3 – 5 % der MS-Fälle für Kinder und Jugendliche vor dem 16. Geburtstag angibt. Da in diesem Prozentsatz Patientinnen und Patienten zwischen dem 0. und dem 13. Lebensjahr berücksichtigt und Patientinnen und Patienten zwischen dem 16. und dem 18. Lebensjahr nicht erfasst sind, ist die Angabe mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wird in diesem sowie in den nachfolgenden Schritten zur Herleitung der Zielpopulation von DMF in Deutschland eine Spanne zur Ermittlung der Ober- bzw. Untergrenze gebildet. Daraus ergibt sich eine Untergrenze von 7 548 Kindern mit MS (3 %) und eine Obergrenze von 12 579 Kindern mit MS (97 %) in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland.

Schritt 4

Um den Anteil von Kindern mit einer RRMS an der Gesamtheit aller MS-Patienten zu ermitteln, wird zum einen die Publikation von Flachenecker *et al.* aus dem Jahr 2020 herangezogen, die auf Basis von Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der DMSG einen Anteil von 74,2 % RRMS-Patientinnen und Patienten an der Gesamtheit aller

MS-Patientinnen und Patienten in Deutschland angibt [82]. Zum anderen wird eine von Celgene beauftragte Analyse des NeuroTransData (NTD)-Registers durch die NTD GmbH im Rahmen der Nutzenbewertung zu Ozanimod herangezogen [71], die einen RRMS-Anteil von 82,9 % zum Stichtag 31.12.2018 ergab. Die aktuelle Ausgabe der Reihe „Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.“ von 2020 gibt einen Anteil von 74,8 % für die RRMS an [85]. Somit ergibt sich eine zweite Spanne für den Anteil der RRMS an der MS in Deutschland mit einer Untergrenze von 74,2 % und einer Obergrenze von 82,9 %. Diese Spanne wird gemeinsam mit der Spanne für pädiatrische MS-Patientinnen und Patienten zu einer absoluten Unter- bzw. Obergrenze kombiniert, in dem die Untergrenze des RRMS-Anteils auf die Untergrenze der Kinder mit MS aus Schritt 3 und die Obergrenze des RRMS-Anteils auf die Obergrenze der Kinder mit MS aus Schritt 3 angewendet wird. Daraus ergibt sich eine Spanne von 5 601 bis 10 428 pädiatrischer RRMS-Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland.

Schritt 5

Um den Anteil von MS-Patienten zu bestimmen, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden und keine hochaktive Krankheit vorweisen, wird die durch Celgene beauftragte Analyse des NTD-Registers aus der Nutzenbewertung von Ozanimod herangezogen [71]. Laut dieser Analysen liegt bei 91,9 % der RRMS-Patientinnen und Patienten entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor oder die Patientinnen und Patienten weisen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf. Da derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität existiert, sind diese Annahmen mit Unsicherheit behaftet [86]. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich unterschiedliche Anteilswerte ergeben. Zudem umfasst das Register vor allem ambulant behandelte Patientinnen und Patienten, weshalb unklar ist, ob der Anteil auf den stationären Bereich übertragbar ist. Der ermittelte Anteil von 91,9 % für diese Gruppe an Patientinnen und Patienten ist daher insgesamt überschätzt. Da keine weiteren belastbaren Daten, die alle Unsicherheiten valide adressieren, zur Verfügung stehen, wird der Anteil von 91,9 % unverändert übernommen in der Annahme, dass die in Schritt 3 und Schritt 4 jeweils eingeführten Spannen die erwähnten Unsicherheiten umschließen. Gemäß diesem Vorgehen ergibt sich eine Spanne von 5 148 bis 9 584 gesetzlich-versicherter, pädiatrischer RRMS-Patientinnen und Patienten in Deutschland, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden und keine hochaktive Krankheit vorweisen.

Schritt 6

Um die Gesamtzahl der pädiatrischen RRMS-Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem Versicherungsstatus, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden und keine hochaktive Krankheit vorweisen, in Deutschland zu ermitteln, wurde der prozentuale Anteil der gesetzlich versicherten Personen in Deutschland berechnet. Hierzu wurde die Gesamtbevölkerung gemäß dem Statistischen Bundesamt (Destatis) im Jahr 2020 (83 155 031), sowie die Anzahl der

gesetzlich versicherten Personen gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2020 (73 274 131) verwendet und ein daraus resultierender Prozentsatz von 88,1 % bestimmt. Ausgehend von den Berechnungen aus Schritt 5 ergibt sich eine Spanne von 5 844 bis 10 879 pädiatrischen RRMS-Patientinnen und Patienten in Deutschland, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder die mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden und keine hochaktive Krankheit vorweisen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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
Dimethylfumarat (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	5 148 – 9 584
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chitnis, T., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Bar-Or, A., Ghezzi, A., Kornberg, A., Krupp, L. B., Pohl, D. & Rostasy, K. 2013. International pediatric MS study group clinical trials summit: meeting report. *Neurology*, 80, 1161-8.
2. Reinhardt, K., Weiss, S., Rosenbauer, J., Gärtner, J. & Von Kries, R. 2014. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture—new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *European journal of neurology*, 21, 654-9.
3. Waldman, A., Ness, J., Pohl, D., Simone, I. L., Anlar, B., Amato, M. P. & Ghezzi, A. 2016. Pediatric multiple sclerosis. *Clinical features and outcome*, 87, S74-S81.

4. Fisher, K. S., Cuascut, F. X., Rivera, V. M. & Hutton, G. J. 2020. Current advances in pediatric onset multiple sclerosis. *Biomedicines*, 8, 71.
5. Leray, E., Vukusic, S., Debouverie, M., Clanet, M., Brochet, B., de Seze, J., Zephir, H., Defer, G., Lebrun-Frenay, C., Moreau, T., Clavelou, P., Pelletier, J., Berger, E., Cabre, P., Camdessanche, J. P., Kalson-Ray, S., Confavreux, C. & Edan, G. 2015. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS one*, 10, e0132033.
6. Esposito, F., Guaschino, C., Sorosina, M., Clarelli, F., Ferre, L., Mascia, E., Santoro, S., Pagnesi, M., Radaelli, M., Colombo, B., Moiola, L., Rodegher, M., Stupka, E., Martinelli, V., Comi, G. & Martinelli Boneschi, F. 2015. Impact of MS genetic loci on familial aggregation, clinical phenotype, and disease prediction. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2, e129.
7. Gianfrancesco, M. A., Stridh, P., Shao, X., Rhead, B., Graves, J. S., Chitnis, T., Waldman, A., Lotze, T., Schreiner, T., Belman, A., Greenberg, B., Weinstock-Guttman, B., Aaen, G., Tillema, J. M., Hart, J., Caillier, S., Ness, J., Harris, Y., Rubin, J., Candee, M., Krupp, L., Gorman, M., Benson, L., Rodriguez, M., Mar, S., Kahn, I., Rose, J., Roalstad, S., Casper, T. C., Shen, L., Quach, H., Quach, D., Hillert, J., Hedstrom, A., Olsson, T., Kockum, I., Alfredsson, L., Schaefer, C., Barcellos, L. F. & Waubant, E. 2018. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 24, 1825-34.
8. Hanwell, H. E. & Banwell, B. 2011. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 202-12.
9. Oturai, D. B., Bach Søndergaard, H., Koch-Henriksen, N., Andersen, C., Laursen, J. H., Gustavsen, S., Kristensen, J. T., Magyari, M., Sørensen, P. S., Sellebjerg, F., Thørner, L. W., Ullum, H. & Oturai, A. B. 2021. Exposure to passive smoking during adolescence is associated with an increased risk of developing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27, 188-97.
10. Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., Suissa, S. & group, o. b. o. t. K. s. 2007. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130, 2589-95.
11. Zuvich, R., McCauley, J., Pericak-Vance, M. & Haines, J. 2009. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Seminars in immunology*; , 21(6):328-33.
12. Amato, M. P., Derfuss, T., Hemmer, B., Liblau, R., Montalban, X., Soelberg Sørensen, P., Miller, D. H. & Group, E. F. W. 2018. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*, 24, 590-603.
13. Tullman, M. J. 2013. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 19, S15-20.

14. Langer-Gould, A., Brara, S. M., Beaber, B. E. & Koebnick, C. 2013. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 80, 548-52.
15. Pakpoor, J., Seminatore, B., Graves, J. S., Schreiner, T., Waldman, A. T., Lotze, T. E., Belman, A., Greenberg, B. M., Weinstock-Guttman, B., Aaen, G., Tillema, J.-M., McDonald, J. C., Hart, J., Ness, J. M., Harris, Y., Rubin, J., Candee, M., Krupp, L., Gorman, M., Benson, L., Rodriguez, M., Chitnis, T., Mar, S., Kahn, I., Rose, J., Carmichael, S. L., Roalstad, S., Waltz, M., Casper, T. C., Waubant, E. & Centers, U. S. N. o. P. M. S. 2018. Dietary factors and pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24, 1067-76.
16. Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., O'Mahony, J., Magalhaes, S., Hanwell, H., Vieth, R., Tellier, R., Vincent, T., Disanto, G., Ebers, G., Wambara, K., Connolly, M. B., Yager, J., Mah, J. K., Booth, F., Sebire, G., Callen, D., Meaney, B., Dilenge, M.-E., Lortie, A., Pohl, D., Doja, A., Venketaswaran, S., Levin, S., MacDonald, E. A., Meek, D., Wood, E., Lowry, N., Buckley, D., Yim, C., Awuku, M., Cooper, P., Grand'Maison, F., Baird, J. B., Bhan, V. & Marrie, R. A. 2011. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*, 10, 436-45.
17. Christensen, T. 2006. The role of EBV in MS pathogenesis. *Int MS J*, 13, 52-7.
18. Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I. & Munger, K. L. 2022. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*.
19. Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M.-E., De Courten, M., Matsoukas, J. & Apostolopoulos, V. 2017. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain sciences*, 7, 78.
20. Corral, M. A. P., Govindarajan, S. T., Stefancin, P., Bangiyev, L., Coyle, P. K. & Duong, T. Q. 2019. Characterization of gray-matter multiple sclerosis lesions using double inversion recovery, diffusion, contrast-enhanced, and volumetric MRI. *Multiple sclerosis and related disorders*, 31, 74-81.
21. Popescu, B. F. G., Pirko, I. & Lucchinetti, C. F. 2013. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19, 901.
22. Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M., Seidl, Z., Krasensky, J., Havrdova, E. & Zivadinov, R. 2018. Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: a 10-year source-based morphometry study. *NeuroImage: Clinical*, 17, 444-51.
23. Gold, R. 2012. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener, H. C. (ed.) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 5 ed. Stuttgart: Thieme.

24. Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., Lincoln, J. A., Lubetzki, C., Miller, A. E., Montalban, X., O'Connor, P. W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R. A., Sormani, M. P., Stüve, O., Waubant, E. & Polman, C. H. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83, 278-86.
25. Huppke, P. & Gärtner, J. 2016. S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016.
26. Alroughani, R. & Boyko, A. 2018. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*, 18, 27.
27. Gorman, M. P., Healy, B. C., Polgar-Turcsanyi, M. & Chitnis, T. 2009. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66, 54-9.
28. Till, C., Ghassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D., Narayanan, S., Arnold, D., Desrocher, M., Sled, J. & Banwell, B. 2011. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 25, 319.
29. Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Lopez, M., Patti, F., Vecchio, R., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Comi, G., Trojano, M. & Society, F. t. M. S. S. G. o. t. I. N. 2008. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 70, 1891-7.
30. Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Viterbo, R., Patti, F., Vecchio, R., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Martinelli, V., Comi, G., Portaccio, E. & Trojano, M. 2010. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS - Two-year follow-up. *Neurology*, 75, 1134.
31. Waubant, E., Chabas, D., Okuda, D. T., Glenn, O., Mowry, E., Henry, R. G., Strober, J. B., Soares, B., Wintermark, M. & Pelletier, D. 2009. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Archives of neurology*, 66, 967-71.
32. Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., Debouverie, M., Brochet, B., Lebrun-Frenay, C., Pelletier, J., Moreau, T., Lubetzki, C., Vermersch, P., Roullet, E., Magy, L., Tardieu, M., Suissa, S. & Confavreux, C. 2007. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine*, 356, 2603-13.
33. Stark, W. & Gärtner, J. 2019. Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 167, 282-91.
34. Kaunzner, U. W. & Gauthier, S. A. 2017. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*, 10, 247-61.

35. Ellenberger, D., Flachenecker, P., Fneish, F., Frahm, N., Hellwig, K., Paul, F., Stahmann, A., Warnke, C., Rommer, P. S. & Zettl, U. K. 2020. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain : a journal of neurology*, 143, e97-e.
36. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe 2021. Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose (White Paper).
37. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose - Berichtsplan A20-60, Version 2.1.
39. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M. & Freedman, M. S. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17, 162-73.
40. Fadda, G., Brown, R. A., Longoni, G., Castro, D. A., O'Mahony, J., Verhey, L. H., Branson, H. M., Waters, P., Bar-Or, A., Marrie, R. A., Yeh, E. A., Narayanan, S., Arnold, D. L. & Banwell, B. 2018. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2, 191-204.
41. Huppke, P., Rostasy, K., Karenfort, M., Huppke, B., Seidl, R., Leiz, S., Reindl, M. & Gärtner, J. 2013. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 941-6.
42. Reindl, M., Di Pauli, F., Rostásy, K. & Berger, T. 2013. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nature Reviews Neurology*, 9, 455-61.
43. Cellucci, T., Tyrrell, P. N., Pullenayegum, E. & Benseler, S. M. 2012. von Willebrand factor antigen—a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis? *Rheumatology*, 51, 1838-45.
44. Hemmer B. et al. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. *S2k-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.
45. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
46. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W. & Kohlmann, T. 2014. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status

- Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology*, 14, 58-.
47. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis.
 48. Pichler, A., Enzinger, C., Fuchs, S., Plecko-Startinig, B., Gruber-Sedlmayr, U., Linortner, P., Langkammer, C., Khalil, M., Ebner, F. & Ropele, S. 2013. Differences and similarities in the evolution of morphologic brain abnormalities between paediatric and adult-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 167-72.
 49. Chitnis, T., Aaen, G., Belman, A., Benson, L., Gorman, M., Goyal, M. S., Graves, J. S., Harris, Y., Krupp, L. & Lotze, T. 2020. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain*, 143, 2733-41.
 50. Bigi, S. & Banwell, B. 2012. Pediatric multiple sclerosis. *Journal of child neurology*, 27, 1378-83.
 51. Costa, D. C., Sá, M. J. M. & Calheiros, J. M. 2013. Social characteristics and quality of life of Portuguese multiple sclerosis patients. *Neurology and therapy*, 2, 43-56.
 52. Pack, T. G., Szirony, G. M., Kushner, J. D. & Bellaw, J. R. 2014. Quality of life and employment in persons with multiple sclerosis. *Work*, 49, 281-7.
 53. Moore, P., Harding, K. E., Clarkson, H., Pickersgill, T. P., Wardle, M. & Robertson, N. P. 2013. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 1647-54.
 54. Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C., Neidhardt, K. & Lang, M. 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Multiple sclerosis*, 18, 23-7.
 55. Ghai, S., Kasilingam, E., Lanzillo, R., Malenica, M., van Pesch, V., Burke, N. C., Carotenuto, A. & Maguire, R. 2021. Needs and Experiences of Children and Adolescents with Pediatric Multiple Sclerosis and Their Caregivers: A Systematic Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 8.
 56. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
 57. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation TYSABRI® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: August 2021).
 58. Chitnis, T., Ghezzi, A., Bajer-Kornek, B., Boyko, A., Giovannoni, G. & Pohl, D. 2016. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology*, 87, S103-S9.
 59. Plosker, G. L. 2011. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 25, 67-88.

60. Gustavsson, A., Karampampa, K., Miltenburger, C. & Eckert, B. 2012. Patient Preferences for Multiple Sclerosis treatments: TRIBUNE STUDY. *26th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers*. San Diego, California: Delaware Media Group.
61. Lulu, S., Julian, L., Shapiro, E., Hudson, K. & Waubant, E. 2014. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3, 689-95.
62. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Fachinformation AUBAGIO 7mg und 14 mg Filmtabletten (Stand: Juli 2021).
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Teriflunomid (neues Anwendungsgebiet: schubförmigremittierende Multiple Sklerose, 10 – 17 Jahre. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8182/2022-01-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_D-700_TrG.pdf.
64. Fox, E. J. 2010. Emerging oral agents for multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 16, S219-26.
65. Markowitz, C. E. 2010. The current landscape and unmet needs in multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 16, S211-8.
66. Kern, S., Reichmann, H. & Ziemssen, T. 2008. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 79, 877-8, 80-2, 84-6 passim.
67. Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B. & Bätzing, J. 2017. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland*.
68. Daltrozzo, T., Hapfelmeier, A., Donnachie, E., Schneider, A. & Hemmer, B. 2018. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol*, 9, 871.
69. Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V. & Göppfarth, D. 2014. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 85, 990-8.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungspyramide* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
71. Celgene GmbH 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia®) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf.
72. Roche Pharma AG 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ocrelizumab (OCREVUS®) - Modul 3A https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2272/2018-01-10_Modul3A_Ocrelizumab.pdf.

73. sanofi-aventis groupe 2013. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Teriflunomid (AUBAGIO®) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
74. Janssen-Cilag GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ponesimod (Ponvory®) - Modul 3 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4860/21_06_14_Modul_3A_Ponesimod.pdf.
75. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) 2020. ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2020 für das Ausgleichsjahr 2021. Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV. https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2021/03_Klassifikation_AJ2021_Festlegung.zip.
76. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) 2021. Jahresausgleichsbescheid 2020 - Risikogruppenanteile
https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile/20211116Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2020.xlsx.
77. leben-mit-multiple-sklerose.de 2022. *Können auch Kinder an Multipler Sklerose erkranken?* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leben-mit-multiple-sklerose.de/multiple-sklerose-bei-kindern.html#:~:text=K%C3%B6nnen%20auch%20Kinder%20an%20Multipler%20Sklerose%20erkranken%3F%20Kinder,aufreten%2C%20erkrankt%20jeder%20zwanzigste%20Patient%20vor%20dem%2016>.
78. Schmidt, R. M., Hoffmann, F., Faiss, J. H., Köhler, W. & Zettl, U. 2017. *Multiple Sklerose*, Elsevier Health Sciences.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-213 Dimethylfumarat.
80. Biogen GmbH 2022. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.2.3 - 3.2.5 - Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.
81. Stark, W. & Gärtner, J. 2009. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 157, 67-80.
82. Flachenecker, P., Eichstädt, K., Berger, K., Ellenberger, D., Friede, T., Haas, J., Kleinschnitz, C., Pöhlau, D., Rienhoff, O., Stahmann, A. & Zettl, U. K. 2020. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 88, 436-50.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.

84. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
85. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH 2020. Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. https://www.msregister.de/fileadmin/user_upload/MS-Registeruebersicht_2020.pdf.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1202 – Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1 – 7: 2 x täglich 120 mg Erhaltungsphase: ab Tag 8: 2 x täglich 240 mg	730	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1: 1 x wöchentlich 7,5 μ g Woche 2: 1 x wöchentlich 15 μ g Woche 3: 1 x wöchentlich 22,5 μ g Erhaltungsphase ab Woche 4: 1 x wöchentlich 30 μg	52,1	1
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3 x wöchentlich 8,8 μ g Woche 3 – 4: 3 x wöchentlich 22 μ g Erhaltungsphase ab Woche 5: 3 x wöchentlich 44 μg	156,4	1
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 μ g/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden	182,5	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		zweiten Tag 250 µg/ml		
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	182,5	1
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich 1 x täglich 20 mg	365	1
Glatirameracetat s. c. 20mg/ml (Clift®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich 1 x täglich 20 mg	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-7 ist der Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie), die Anzahl der Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sowie die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen mit DMF und mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Indikation schubförmig-remittierende Multiple Sklerose dargestellt. Im Folgenden werden die Angaben näher erläutert.

Zu bewertendes Arzneimittel:

DMF (Tecfidera™)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von DMF wurden der Fachinformation entnommen [1]. DMF wird 2 x täglich zu 240 mg eingenommen. Es ist eine anfängliche Initialdosis von Tag 1 – 7 mit 120 mg 2 x täglich vorgesehen. Es ergeben sich in der Erhaltungsphase

730 Behandlungen. Es handelt sich um eine kontinuierliche Behandlung, die zeitlich nicht beschränkt ist.

Eine vorübergehende Dosisreduzierung aus 120 mg 2 x täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen verringern. Innerhalb eines Monats sollte die empfohlene Dosis von 240 mg 2 x täglich wieder eingenommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

IFN β -1a (AvonexTM / Rebif[®])

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

AvonexTM

Das IFN β -1a (AvonexTM) wird 1 x wöchentlich intramuskulär (i. m.) zu 30 μ g injiziert. Zu Beginn einer Behandlung mit AvonexTM soll eine Aufdosierung in Woche 1 bis 3 erfolgen. Patientinnen und Patienten erhalten in Woche 1 einmalig 7,5 μ g, in Woche 2 einmalig 15 μ g und in Woche 3 einmalig 22,5 μ g. Ab Woche 4 beträgt die Erhaltungsdosis 30 μ g 1 x wöchentlich. Alternativ kann die Aufdosierung mit einer halben Dosis AvonexTM von 15 μ g beginnen, bevor die Patientin bzw. der Patient die volle Dosis von 30 μ g erhält.

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

Rebif[®]

Die empfohlene Dosis für IFN β -1a (Rebif[®]) beträgt 44 μ g. Es wird als subkutane (s. c.) Injektion 3 x in der Woche als Erhaltungsdosis verabreicht. Eine anfängliche Aufdosierung ist in den Wochen 1 bis 4 vorgesehen. Begonnen wird mit einer Dosierung von 8,8 μ g 3 x wöchentlich in Woche 1 und 2 gefolgt von 22 μ g 3 x wöchentlich in den Wochen 3 und 4. Zu Woche 5 ist die Erhaltungsdosis von 44 μ g 3 x wöchentlich erreicht.

Hieraus ergeben sich jährlich 156,4 Behandlungen à 1 Behandlungstag. Für Patientinnen und Patienten, die laut Meinung der Ärztin bzw. des Arztes die Dosierung von 44 μ g nicht vertragen, ist eine niedrigere Dosis von 22 μ g, ebenfalls 3 x pro Woche, empfohlen. Bei Rebif[®] handelt es sich um eine kontinuierliche Behandlung, deren Dauer gemäß Fachinformation zeitlich nicht beschränkt ist. Innerhalb der ersten 4 Jahre wird empfohlen im Abstand von 2 Jahren die Indikation zur Therapie mit Rebif[®] zu überprüfen.

IFN β -1b (Betaferon[®] / Extavia[®])

Die Angaben zum Behandlungsmodus von IFN β -1b wurden den Fachinformationen von Betaferon[®] und Extavia[®] entnommen [4; 5].

Die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation beträgt sowohl für IFN β -1b Betaferon[®] als auch für Extavia[®] 250 μ g als subkutane Injektion (s. c.) an jedem zweiten Tag. Initial ist eine Dosissteigerung in drei Schritten vorgesehen, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. An den Tagen 1, 3 und 5 einer Behandlung ist eine Dosis von 62,5 μ g/0,25 ml IFN β -1b vorgesehen, gefolgt von 125 μ g/0,5 ml an den Tagen 7, 9 und 11 sowie 187,5 μ g/0,75 ml an den Tagen 13, 15, und 17. Ab Tag 19 erhalten Patientinnen und Patienten die volle Dosis von 250 μ g/ml.

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

Glatirameracetat (Copaxone[®] / Clift[®])

Die Angaben der Dosierung und Behandlungsdauer von Glatirameracetat stammen aus den Fachinformationen zu Copaxone[®] und Clift[®] [6; 7].

Copaxone[®]

Copaxone[®] ist als 20 mg Dosierung erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 1 x täglich 20 mg als subkutane Injektion [6].

Clift[®]

Clift[®] ist als 20 mg Dosierung erhältlich. Die empfohlene Dosis von Clift[®] beträgt 20 mg als tägliche Gabe [7].

Es ergeben sich für Copaxone[®] und Clift[®] in der 20 mg Dosierung 365 Behandlungen jährlich mit je 1 Behandlungstag. Es handelt sich um kontinuierliche Therapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1- 7: 2 x täglich 120 mg Erhaltungsphase ab Tag 8: 2 x täglich 240 mg	365
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex™)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1: 1 x wöchentlich 7,5 μ g Woche 2: 1 x wöchentlich 15 μ g Woche 3: 1 x wöchentlich 22,5 μ g Erhaltungsphase ab Woche 4: 1 x wöchentlich 30 μg	52,1
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3 x wöchentlich 8,8 μ g Woche 3 – 4: 3 x wöchentlich 22 μ g Erhaltungsphase ab Woche 5: 3x wöchentlich 44 μg	156,4
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 μ g/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 μg/ml	182,5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 μ g/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 μ g/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 μ g/0,75 ml Erhaltungsphase ab Tag 19: jeden zweiten Tag 250 μg/ml	182,5
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich 1 x täglich 20 mg	365
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift [®])	Pädiatrische RRMS	Kontinuierlich 1 x täglich 20 mg	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; μg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	365	Aufdosierung: 2 x täglich 120 mg Erhaltungsphase: 2 x täglich 240 mg	480 mg x 365 Behandlungstage = 175 200 mg/Jahr
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	Pädiatrische RRMS	52,1	Aufdosierung: Woche 1: 1 x wöchentlich 7,5 µg Woche 2: 1 x wöchentlich 15 µg Woche 3: 1 x wöchentlich 22,5 µg Erhaltungsphase 1 x wöchentlich 30 µg	30 µg x 52,1 Behandlungstage = 1 564,29 µg/Jahr
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	156,4	Aufdosierung: Woche 1 – 2: 3 x wöchentlich 8,8 µg Woche 3 – 4: 3 x wöchentlich 22 µg Erhaltungsphase: 3 x wöchentlich 44 µg	44 µg x 156,4 Behandlungstage = 6 882,86 µg/Jahr
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	182,5	Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase: jeden zweiten Tag	250 µg/ml x 182,5 Behandlungstage = 45 625 µg/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			250 µg/ml	
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pädiatrische RRMS	182,5	Aufdosierung: Tag 1, 3, 5: jeweils 62,5 µg/0,25 ml Tag 7, 9, 11: jeweils 125 µg/0,5 ml Tag 13, 15, 17: jeweils 187,5 µg/0,75 ml Erhaltungsphase: jeden zweiten Tag 250 µg/ml	250 µg/ml x 182,5 Behandlungstage = 45 625 µg/Jahr
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	Pädiatrische RRMS	365	1 x täglich 20 mg	20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	Pädiatrische RRMS	365	1 x täglich 20 mg	20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr
Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Zu bewertendes Arzneimittel:

DMF (Tecfidera™)

Der Jahresverbrauch von DMF ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr und der empfohlenen Dosierung aus der Fachinformation. Für DMF ergibt

sich bei 365 Behandlungstagen mit einem Verbrauch von je 480 mg als Erhaltungsdosis ein Jahresverbrauch von 175 200 mg ($480 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 175\,200 \text{ mg/Jahr}$) [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

IFN β -1a (Avonex™ / Rebif®)

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

Avonex™

Für Avonex™ ergibt sich bei 52,1 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 30 μg 3 x wöchentlich ein Jahresverbrauch von 1 564,29 μg ($30 \mu\text{g} \times 52,1 \text{ Behandlungstage} = 1\,564,29 \mu\text{g/Jahr}$) [2].

Rebif®

Für Rebif® ergibt sich bei 156,4 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 44 μg 1 x wöchentlich ein Jahresverbrauch von 6 882,86 μg ($44 \mu\text{g} \times 156,4 \text{ Behandlungstage} = 6\,882,86 \mu\text{g/Jahr}$) [3].

IFN β -1b (Betaferon® / Extavia®)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von IFN β -1b wurden der Fachinformationen zu Betaferon® und Extavia® entnommen [4; 5].

Betaferon®

Für Betaferon® ergibt sich bei 182,5 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 250 μg jeden zweiten Tag ein Jahresverbrauch von 45 625 μg ($250 \mu\text{g/ml} \times 182,5 \text{ Behandlungstage} = 45\,625 \mu\text{g/Jahr}$) [4].

Extavia®

Für Extavia® ergibt sich bei 182,5 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 250 μg jeden zweiten Tag ein Jahresverbrauch von 45 625 μg ($250 \mu\text{g/ml} \times 182,5 \text{ Behandlungstage} = 45\,625 \mu\text{g/Jahr}$) [5].

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift®)

Die Angaben zum Jahresverbrauch von Glatirameracetat stammen aus den Fachinformationen zu Copaxone® und Clift® [6; 7].

Copaxone®

Für Copaxone® ergibt sich bei 365 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 20 mg 1 x täglich ein Jahresverbrauch von 7 300 mg (20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr) [6].

Clift®

Für Clift® ergibt sich bei 365 Behandlungstagen und einem Verbrauch von 20 mg 1 x täglich ein Jahresverbrauch von 7 300 mg (20 mg x 365 Behandlungstage = 7 300 mg/Jahr) [7].

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
DMF p. o. 240 mg (Tecfidera™)	2 748,54 € (PZN 10946899)	2 593,09 € [1,77 € ^a , 153,68 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	1 712,21 € (PZN 07687520) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen, 4 Stück,</i>	1 560,61 € [1,77 € ^a , 94,49 € ^b , 55,34 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	N2	
IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif [®])	5 678,50 € (PZN 13924993) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze, 36 Stück, N3</i>	5 192,03 € [1,77 € ^a , 321,01 € ^b , 163,69 € ^c]
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon [®])	4 471,98 € (PZN 03888977) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 x 14 Stück</i>	4 254,12 € [1,77 € ^a , 216,09 € ^b]
IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	4 449,61 € (PZN 09013174) <i>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 45 Stück, N3</i>	4 229,03 € [1,77 € ^a , 215,00 € ^b , 3,81 € ^d]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	4 174,62 € (PZN 05026470) <i>Injektionslösung Fertigspritzen, 90 Stück</i>	3 971,32 € [1,77 € ^a , 201,53 € ^b]
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift [®])	3 400,98 € (PZN 11612700) <i>Injektionslösung in einer Fertigspritze, 90 Stück</i>	3 235,55 € [1,77 € ^a , 163,66 € ^b]
<p>Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; μg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p. o.: Per os; PZN: Pharmazentralnummer; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan</p> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt)</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15.05.2022 [8]</p>		

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

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP), die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15.05.2022 entnommen

[8]. Dargestellt wurden die wirtschaftlichsten Packungsgrößen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung des jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-10 errechnet worden:

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel:

DMF (Tecfidera[™])

Für das zu bewertende Arzneimittel DMF beträgt der Apothekenverkaufspreis 2 748,54 € inklusive 19 % Mehrwertsteuer (240 mg Hartkapseln, 168 Stück). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für DMF (Tecfidera[™]) 240 mg = 2 748,54 €
- Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 153,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 2 593,09 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

IFN β-1a (Avonex[™] / Rebif[®])

Avonex[™]

Für Avonex[™] beträgt der Apothekenverkaufspreis 1 712,21 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis

sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % und der Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V angerechnet.

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

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

Rebif[®]

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

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 5 192,03 €

IFN β -1b (Betaferon[®] / Extavia[®])

Betaferon[®]

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

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

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

Extavia®

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

- Apothekenverkaufspreis für IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia®) = 4 449,61 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 215,00 €
 - Abzüglich Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V = 3,81 €

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

Glatirameracetat (Copaxone® / Clift®)**Copaxone®**

Für Copaxone® 20 mg/ml beträgt der Apothekenverkaufspreis 4 174,62 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®) = 4 174,62 €
 - Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
 - Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 201,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3 971,32 €

Clift®

Für Clift® beträgt der Apothekenverkaufspreis 3 400,75 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis sowie der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®) = 3 400,98 €

- Abzüglich Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 163,66 €

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>				
IFN β-1a i. m.	Pädiatrische	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
30 µg/0,5 ml (Avonex™)	RRMS			
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

Entsprechend geht aus Tabelle 3-11 hervor, dass beim Einsatz von DMF, Interferon oder Glatirameracetat keine Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>	
Nicht zutreffend	
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	
Nicht zutreffend	
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>			
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	Pädiatrische RRMS	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>					
DMF (Tecfidera™)	Pädiatrische RRMS	11 267,59 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	11 267,59 €
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>					
IFN β-1a i. m. 30 µg/0,5 ml (Avonex™)	Pädiatrische RRMS	20 343,67 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	20 343,67 €
IFN β-1a s. c. 8,8 µg/0,2 ml + 22 µg/0,5 ml, 44 µg/0,5 ml (Rebif®)	Pädiatrische RRMS	22 560,61 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	22 560,61 €
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Betaferon®)	Pädiatrische RRMS	18 485,16 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	18 485,16 €
IFN β-1b s. c. 250 µg/ml (Extavia®)	Pädiatrische RRMS	17 151,07 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	17 151,07 €
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone®)	Pädiatrische RRMS	15 968,71 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	15 968,71 €
Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift®)	Pädiatrische RRMS	13 121,02 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	13 121,02 €
Abkürzungen: DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN β-1a: Interferon beta-1a; IFN β-1b: Interferon beta-1b; i. v.: Intravenös; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan Berechnung siehe auch in Quelle: [9]					

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.

Versorgungssituation

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

Derzeit ist DMF in der pädiatrischen Indikation noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, entsprechend liegen noch keine Verordnungsdaten vor. Daher wird nachfolgend der zu erwartende Versorgungsanteil von DMF diskutiert und nicht mit quantitativen Zahlen belegt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist DMF in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
 - Kapselinhalt (Mikrotabletten mit magensaftresistentem Überzug):
 - Mikrokristalline Zellulose
 - Croscarmellose-Natrium
 - Talkum
 - Hochdisperses Siliciumdioxid
 - Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 - Triethylcitrat
 - Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
 - Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
 - Simeticon
 - Natriumdodecylsulfat
 - Polysorbat 80
 - Kapselhülle
 - Gelatine
 - Titandioxid (E171)
 - Brillantblau FCF (E133)
 - Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

- Schwarze Drucktinte

Schellack

Kaliumhydroxid

Eisen(II,III)-oxid (E172)

- Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML).

Therapieabbrüche

Im Rahmen der MS-Therapie werden Therapieabbruchraten von bis zu 43 % berichtet, von denen die meisten Abbrüche innerhalb der ersten 24 Monate auftreten. Einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch sind die mangelnde Wirksamkeit der Therapie oder Nebenwirkungen, wie z. B. grippeähnliche Symptome [10]. Bei bis zu 30 % der pädiatrischen MS-Patienten bringt die Behandlung der Erkrankung mit INF β oder GA nicht den gewünschten Therapieerfolg und es kommt zu Krankheitsdurchbrüchen [11], wodurch eine Therapieumstellung notwendig wird. Weitere Gründe für eine fehlende Adhärenz beziehen sich - neben einem erlebten Mangel an Wirksamkeit - oftmals auf die Art der Applikation und umfassen u.a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit [10; 12; 13]. Eine Non-Adhärenz in Bezug auf die korrekte Anwendung der Immuntherapeutika berichteten in einer prospektiven Studie 37 % der pädiatrischen MS-Patienten und -Patientinnen. Dieses lag in den meisten Fällen daran, dass die Medikation vergessen wurde, jedoch wurde auch von den pädiatrischen Patienten und -Patientinnen angegeben, dass die Anwendung absichtlich wegen der schmerzhaften Injektion ausgesetzt wurde oder weil bestimmte Aktivitäten durch die Medikation beeinträchtigt werden [14].

Lokale Nebenwirkungen, die durch eine parenterale Gabe von krankheitsmodifizierenden MS-Präparaten entstehen und häufig zu Therapieabbrüchen führen, wurden in den DMF-Studien nicht beobachtet. DMF wird also helfen, die für viele Patienten und -Patientinnen belastenden Injektionen sowie durch die Injektionen bedingte unerwünschte Ereignisse zu vermeiden. [15; 16].

Patientenpräferenzen

DMF stellt für pädiatrische Patienten und -Patientinnen eine neuartige Therapie für die milde und moderate RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Bisher standen lediglich GA und Interferone sowie seit kurzem erstmalig mit Teriflunomid auch eine orale Therapie zur Verfügung. Außerdem stellt der vermutete Wirkmechanismus von DMF eine wichtige Alternative zu bisherigen Wirkansätzen der MS-Therapeutika dar.

DMF ergänzt somit als bewährter Wirkstoff in der adulten RRMS die möglichen oralen Therapieoptionen der pädiatrischen MS. Die zugelassenen Basistherapien werden überwiegend parenteral verabreicht, was häufig mit Nebenwirkungen an der Applikationsstelle einhergeht.

Die orale Einnahme wird von den betroffenen Kindern und Eltern bevorzugt und kann die Patientenzufriedenheit und Adhärenz steigern. Ebenso bietet die Verstoffwechslung über den Zitronensäurezyklus den Vorteil, dass kaum Wechselwirkungen zu anderen Begleitmedikationen auftreten, die ggf. über den CYP-Weg verstoffwechselt werden. Da DMF über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem übergehen kann, reduziert DMF Entzündungsreaktionen sowohl in peripheren als auch in zentralen Zellen des Nervensystems.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

MS ist eine chronische Erkrankung, wodurch eine kontinuierliche Behandlung notwendig ist. Die Behandlung von MS findet überwiegend im ambulanten Bereich statt. Für die Behandlung mit DMF ist weder für die Initialphase noch für die Erhaltungsphase eine stationäre Aufnahme notwendig. Auch in der pädiatrischen Indikation wird erwartet, dass DMF vor allem im ambulanten Bereich eingesetzt werden wird.

Fazit

DMF ist indiziert für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit RRMS ab 13 Jahren. Die Zahl der GKV-Patientinnen und -Patienten im Anwendungsgebiet wurde in Abschnitt 3.2.4 ermittelt und liegt bei 5 695 – 10 603, wovon 5 000 – 9 309 GKV-Patientinnen und -Patienten sind.

Derzeit gibt es für GA, Interferone und Teriflunomid eine explizite pädiatrische Zulassung für milde und moderate RRMS. Es ist daher nicht mit einer vollständigen Marktdurchdringung zu rechnen, da für die patientenindividuelle Therapie stets verschiedene Wirkansätze und Therapieschemata benötigt werden.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Für die Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.6 wurden folgende Quellen herangezogen:

- Fachinformation Dimethylfumarat (Tecfidera™)
- Fachinformation IFN β -1a (Avonex™ 30 Mikrogramm/0,5 ml) [2]
- Fachinformation IFN β -1a (Rebif® 44 Mikrogramm) [3]
- Fachinformation IFN β -1b (Betaferon® 250 Mikrogramm/ml) [4]
- Fachinformation IFN β -1b (Extavia®) [5]
- Fachinformation Glatirameracetat (Copaxone® 20 mg/ml) [6]
- Fachinformation Glatirameracetat (Clift® 20 mg/ml) [7]
- LAUER TAXE® [8]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
2. Biogen Netherlands B.V. 2019. Fachinformation AVONEX™ 30 Mikrogramm (Stand: September 2019).
3. Merck Europe B.V 2020. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm (Stand: Dezember 2020).
4. Bayer AG 2020. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml (Stand: Oktober 2020).
5. Novartis Pharma GmbH 2020. Fachinformation Extavia® (Stand: Oktober 2020).

6. TEVA GmbH. 2022. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Februar 2022). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>.
7. Mylan Germany GmbH 2020. Fachinformation CLIFT® 20 mg/ml (Stand: Februar 2020).
8. Lauer-Fischer GmbH 2022. *LAUER TAXE® Online 4.0* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000> [Zugriff am 15.05.2022].
9. Biogen GmbH 2022. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3 - Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.
10. Kern, S., Reichmann, H. & Ziemssen, T. 2008. [Adherence to neurologic treatment. Lessons from multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 79, 877-8, 80-2, 84-6 passim.
11. Chitnis, T., Ghezzi, A., Bajer-Kornek, B., Boyko, A., Giovannoni, G. & Pohl, D. 2016. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology*, 87, S103-S9.
12. Rinon, A., Buch, M., Holley, D. & Verdun, E. 2011. The MS Choices Survey: findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Patient preference and adherence*, 5, 629-43.
13. Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M. & Kieseier, B. C. 2011. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 69-77.
14. Lulu, S., Julian, L., Shapiro, E., Hudson, K. & Waubant, E. 2014. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 3, 689-95.
15. Fox, E. J. 2010. Emerging oral agents for multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 16, S219-26.
16. Markowitz, C. E. 2010. The current landscape and unmet needs in multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 16, S211-8.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 55 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei erwachsenen Patienten sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren gleich.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Für Kinder im Alter von 10 - 12 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden. Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder gekaut werden, da der magensaftresistente Überzug der Mikrotabletten eine Reizung des Magens verhindert.

Gegenanzeigen

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

Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blut-/Laboruntersuchungen

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

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

Patienten, die mit Tecfidera behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.

Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Tecfidera darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$) angewendet werden.

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

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

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte Tecfidera aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der Tecfidera-Behandlung erneut überprüft werden.

- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (Lower Limit of Normal; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML unten).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Tecfidera nach Absetzen der Therapie nach einer klinischen Beurteilung getroffen werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei mit Tecfidera behandelten Patienten wurden Fälle von PML gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann.

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

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

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

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

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

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

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

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

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

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

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

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Tecfidera-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegefühl

In klinischen Studien berichteten 34 % der Patienten unter Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat-assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzfristige Behandlung mit 75 mg Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug kann bei Patienten von Nutzen sein, die von einem nicht tolerierbaren Hitzegefühl betroffen sind (siehe Abschnitt 4.5). In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden waren das Auftreten und der Schweregrad des Hitzegefühls während der Einnahmedauer verringert.

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

Anaphylaktische Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoider Reaktion nach Einnahme von Tecfidera berichtet. Symptome können Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag oder Urtikaria umfassen. Der Mechanismus, der Dimethylfumarat-induzierten Anaphylaxie ist unbekannt. In der Regel treten diese Reaktionen nach der ersten Einnahme auf, können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten und schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Tecfidera zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

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

Tecfidera (siehe Abschnitt 5.1) sollte jedoch, falls der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ein Aussetzen der Behandlung mit Tecfidera in Erwägung gezogen werden. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

Bei Patienten mit Lymphozytenwerten $< 0,8 \times 10^9/l$ oder $< 0,5 \times 10^9/l$ (siehe Abschnitt 4.8) wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4 Unterabschnitt PML).

Herpes zoster-Infektionen

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

Einleitung der Behandlung

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

Fanconi-Syndrom

Es wurden Fälle des Fanconi-Syndroms für ein Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Dimethylfumarat-Behandlung sind wichtig, um das Entstehen einer Niereninsuffizienz und Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre

Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie für Erwachsene, da das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen qualitativ ähnlich ist. Zu den quantitativen Unterschieden im Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.

Die Langzeitsicherheit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfpfehlungen kann während der Tecfidera-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, entwickelten Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Tecfidera zweimal täglich behandelt wurden (n=38) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate erhielten (n=33) eine vergleichbare Immunantwort (definiert als einen ≥ 2 -fachen Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titers infolge der Impfung) gegen Tetanustoxoid (Recall-Antigen) und einen konjugierten Meningokokken-C-Polysaccharid-Impfstoff (Neoantigen), während die Immunantwort auf verschiedene Serotypen eines unkonjugierten 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (T-Zell-unabhängiges Antigen) in beiden Behandlungsgruppen variierte. Eine positive Immunantwort, definiert als eine ≥ 4 -fache Zunahme des Antikörper-Titers gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.

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

Während der Behandlung mit Tecfidera sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungsrisiken wurden in *In-vitro*-CYP-Inhibitions- und -Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (ein Primärmetabolit des Dimethylfumarats) nicht festgestellt.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatirameracetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht.

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

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

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Dimethylfumarat nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach Einnahme von Tecfidera vermieden werden, da Alkohol die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen kann.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass Dimethylfumarat mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecfidera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Studien keine Wirkungen von Dimethylfumarat festgestellt, die diese Fähigkeit potentiell beeinflussen könnten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 10\%$) bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten

berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz > 1 %) führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 2.513 Patienten Tecfidera für eine Dauer von bis zu 12 Jahren, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 11.318 Personenjahren. Insgesamt 1.169 Patienten erhielten mindestens 5 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera und 426 Patienten erhielten mindestens 10 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera. Die in unkontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen entsprechen den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Spontanmeldungen stammen.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hitzegefühl

In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 4 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (Flushing) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Tecfidera die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der Patienten unter Tecfidera (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Gastrointestinaltrakt

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktion

Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten hepatische Transaminase-Werte auf, die < dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase auf das ≥ 3 -Fache des ULN wurden jeweils bei 5 % bzw. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei < 1 % und waren bei Patienten unter Tecfidera oder Placebo vergleichbar. In placebokontrollierten Studien wurden keine Erhöhungen der Transaminasen auf das ≥ 3 -Fache

des ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN beobachtet.

Leberenzym erhöhungen und Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (Erhöhungen der Transaminasen auf das ≥ 3 -Fache des ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN) wurden nach der Zulassung während der Behandlung mit Tecfidera berichtet. Die Werte normalisierten sich wieder nach dem Absetzen der Behandlung.

Lymphopenie

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

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

Darüber hinaus war in einer unkontrollierten, prospektiven Studie nach Markteinführung in Woche 48 der Behandlung mit Tecfidera (n=185) die Anzahl der CD4⁺-T-Zellen bei bis zu 37 % bzw. 6 % der Patienten mäßig ($\geq 0,2 \times 10^9/l$ bis $< 0,4 \times 10^9/l$) bzw. stark ($< 0,2 \times 10^9/l$) zurückgegangen, während die CD8⁺-T-Zellen bei bis zu 59 % der Patienten häufiger um Werte $< 0,2 \times 10^9/l$ und bei 25 % der Patienten um Werte $< 0,1 \times 10^9/l$ verringert wurden. In kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien wurden Patienten, die die Tecfidera-Therapie mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) abbrachen, auf eine Erholung der Lymphozytenwerte bis zur LLN überwacht (siehe Abschnitt 5.1).

Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen

Bei der Behandlung mit Tecfidera wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV), die eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine PML kann tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen. In einer der klinischen Studien entwickelte ein Patient unter der Einnahme von Tecfidera eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie

(Lymphozytenzahlen überwiegend $< 0,5 \times 10^9/l$ über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ($> 0,5 \times 10^9/l$ bis $< LLN$ gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.

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

Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Tecfidera zu erhöhen, allerdings traten auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie Fälle von PML auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten mit > 50 Jahren auf.

Bei der Anwendung von Tecfidera wurde über Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In einer laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1736 MS-Patienten mit Tecfidera behandelt werden, zeigten ca. 5 % der Patienten ein oder mehrere Herpes-zoster-Ereignisse, die mehrheitlich leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten Patienten, darunter auch diejenigen, die eine schwerwiegende Herpes zoster-Infektion durchmachten, wiesen Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten mit Lymphozytenwerten unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach Markteinführung gemeldeten Herpes-zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Behandlung an. Es liegen nur begrenzte Daten zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC) bei Patienten mit Herpes-zoster-Infektionen nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ bis $< 0,8 \times 10^9/l$) oder schwere Lymphopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ bis $0,2 \times 10^9/l$) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Laboranomalien

In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Patienten unter Tecfidera (45 %) höher verglichen mit Placebo-Patienten (10 %). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.

Die Spiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D sanken bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Rückgang ab Ausgangswert im Jahr 2 von 25 % versus 15 %) und die Spiegel des Parathormons (PTH) stiegen bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Anstieg ab Ausgangswert im Jahr 2 von 29 % versus 15 %). Die durchschnittlichen Werte für beide Parameter blieben innerhalb normaler Grenzen.

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

Kinder und Jugendliche

In einer 96-wöchigen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Studienkollektiv, n = 78) erschien das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie das, welches zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Das Design der klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen unterschied sich von den placebokontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen. Daher kann ein Einfluss des klinischen Studiendesigns auf die zahlenmäßigen Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen zwischen Kindern und Jugendlichen und der Erwachsenenpopulation nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger ($\geq 10\%$) berichtet als bei Erwachsenen:

- Kopfschmerzen wurden bei 28 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei mit 36 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 74 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 31 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden Abdominalschmerz und Erbrechen unter der Tecfidera-Behandlung am häufigsten berichtet.
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 32 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 11 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden oropharyngeale Schmerzen und Husten unter Tecfidera am häufigsten berichtet.
- Dysmenorrhoe wurde bei 17 % der mit Tecfidera behandelten Patientinnen bzw. bei 7 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patientinnen berichtet.

In einer kleinen 24-wöchigen offenen, nicht-kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Sicherheitskollektiv n = 22) mit einer anschließenden 96-wöchigen Verlängerungsstudie (240 mg zweimal täglich, Sicherheitskollektiv n = 20) erschien das Sicherheitsprofil ähnlich wie das, welches bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Es wurden Fälle von Überdosierung mit Tecfidera berichtet. Die in diesen Fällen beschriebenen Symptome stimmten mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Tecfidera überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Tecfidera zu erhöhen, noch ist ein Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
PML	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) und PL Abschnitt 4 (Mögliche Nebenwirkungen).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Der Marketing authorisation holder (MAH) verteilte bis zum 12. November 2020 eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) in EU-Ländern, um Health Care Provider (HCP) über Fälle von PML bei der Einstellung von Lymphopenie (mild) zu informieren.</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Keine</p>
Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	(<i>unerwünschte Wirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401, bei Erwachsenen)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen. <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwere und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Malignitäten	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 5.3 (<i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Follow-up-Fragebogen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Schwangerschaft	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.6 (<i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i>) und 5.3 (<i>Präklinische Daten zur</i>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<i>Sicherheit</i>) sowie PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	Schwangerschaftsregister (Studie 109MS402)
Wechselwirkung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 (<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>). <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
<i>Bereiche mit fehlenden Informationen</i>		
Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401) Open-label-Erweiterung (Teil 2) der Studie 109MS306 (bei pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 10 bis < 18 Jahren)
Sicherheitsprofil bei Patienten über 55 Jahren	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.2 (<i>Dosierung und Art der Anwendung</i>) und 5.2 (<i>Pharmakokinetische Eigenschaften</i>) <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und</i>	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p><i>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Sicherheitsprofil bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 (<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ hinausgehen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™, dem RMP sowie dem EPAR entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
2. European Medicines Agency (EMA) 2022. CHMP extension of indication variation assessment report: Tecfidera.

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

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

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

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.