

Analyse der medikamentösen Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose anhand von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung

**Dissertationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grads
„Doktor Public Health“ (Dr. P.H.)**

Universität Bremen
Fachbereich 11: Human- und Gesundheitswissenschaften

Svenja Christien van Eijk
Hamburg, April 2023

1. Gutachter: Prof. Dr. sc. hum. Ulrike Haug
 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Berlit
- Datum des Kolloquiums: 7. März 2024

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die mich in den letzten Jahren bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Glaeske († Juni 2022) für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die guten Gespräche, die wir zusammen hatten.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch Frau Dr. Edda Würdemann danken, die im Rahmen ihrer Tätigkeit bei der Techniker Krankenkasse (TK) diese Möglichkeit der berufsbegleitenden Promotion geschaffen und den Kontakt mit Herrn Prof. Glaeske hergestellt hat.

Außerdem danke ich Frau Prof. Haug für die Bereitschaft zur Übernahme des Erstgutachtens, wodurch der Abschluss meiner Arbeit trotz der traurigen Ereignisse ermöglicht wurde.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Berlit für die Erstellung des zweiten Gutachtens.

Den Kollegen der TK, Frau Dr. Sandra Neitemeier, Herrn Dr. Dirk Horenkamp-Sonntag und Herrn Raffael Kamalow danke ich für den fachlichen Austausch und die Kooperation sowie die Bereitstellung der Routinedaten für die Sekundärdatenanalyse.

Ich danke meiner Familie für die liebevolle Unterstützung, die ich in allen Lebenslagen erfahren habe.

Zu guter Letzt danke ich meinem Partner Tobias Hasecker für viele gute Ideen und Einfälle, die mich immer wieder aufgebaut haben.

Allgemeiner Hinweis zur geschlechtergerechten Formulierung

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Zur Gewährleistung des Leseflusses wurde daher das generische Maskulinum gewählt – wobei aber immer auch das weibliche und das diverse Geschlecht gemeint sind.

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Bei vielen Patienten erfordert sie eine lebenslange Behandlung. Während die Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln in der Regelversorgung quantitativ gut untersucht ist, fehlen aktuelle Daten zur Umsetzung der Vorgaben der Arzneimittelfachinformationen sowie zur Berücksichtigung von Leitlinienempfehlungen. Außerdem ist wenig über die wirtschaftlichen Aspekte der Arzneimitteltherapie bekannt. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, diese offenen Fragen zu beantworten.

Auf Basis der Abrechnungsdaten von rund 10 Mio. Versicherten der Techniker Krankenkasse (TK) erfolgte die Durchführung einer Routinedatenanalyse zur Inanspruchnahme von Arzneimitteln bei MS im Zeitraum von 2017 bis 2020. Anhand dieser Daten wurden verschiedene Verordnungsprävalenzen für die einzelnen MS-Therapeutika ermittelt.

Insgesamt 54,95 % der MS-Patienten wurden disease-modifying therapies (DMTs) als Immuntherapie verordnet, was in 91,78 % der Fälle durch Neurologen erfolgte. Rituximab off-label erhielten lediglich 0,37 % der MS-Patienten. Glatirameracetat wurde 13,04 % der Erkrankten verordnet, wobei nur ein geringer Anteil auf Generika entfiel. Zur akuten Schubtherapie erhielten 41,59 % der MS-Patienten eine ambulante Behandlung mit Glukokortikoiden. Dabei wurden 23,15 % der Patienten mit Glukokortikoiden behandelt, ohne zuvor DMTs erhalten zu haben. Verordnungen über symptombezogene Arzneimittel erhielten insgesamt 51,38 % der Erkrankten. 11,29 % der MS-Patienten wurden mit Fampridin behandelt, von denen 57,91 % den Wirkstoff über einen zusammenhängenden Zeitraum von mindestens sieben Monaten erhalten haben.

Der beobachtete Anteil von 45,05 % der MS-Patienten ohne DMT-Verordnung legt nahe, dass zumindest bei einem Teil dieser Patienten eine Unterversorgung mit DMTs vorliegen dürfte. Die fehlende Bedeutung von Rituximab in der MS-Therapie trotz Leitliniennennung als anerkannte Therapiealternative könnte auf die Hürden des Off-Label-Einsatzes in Deutschland zurückzuführen sein. Auch die geringe Relevanz der Generika von Glatirameracetat im Vergleich zum Originator ist bemerkenswert. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wäre hier ein Umdenken wünschenswert. Die durchgehende Anwendungsdauer von sieben Monaten bei 57,91 % der mit Fampridin behandelten Patienten wirft Fragen auf, da laut Fachinformation der Anfangstherapieversuch bei Non-Respondern auf zwei bis maximal vier Wochen begrenzt werden sollte und die Responder-Quote laut Literatur bei unter 40 % liegt. Es besteht die Möglichkeit, dass der zeitlich begrenzte Anfangstherapieversuch für Non-Responder vonseiten der Ärzte nicht ausreichend berücksichtigt wird. Um die getroffenen Annahmen zu überprüfen, sind weitergehende Untersuchungen notwendig.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system (CNS). For many patients the disease requires lifelong treatment. While the use of MS drugs in routine care is well studied quantitatively, current data on the implementation of the requirements within the Summary of Product Characteristics (SmPC) and the consideration of guideline recommendations are insufficient. In addition, little is known about the implementation of a cost-effective drug therapy. Therefore, the aim of this thesis is to answer these open questions about drug use in MS.

A routine data analysis was conducted on the use of drugs for MS between 2017 and 2020 using claims data from around 10 million insured members of the Techniker Krankenkasse (TK). This data was used to determine the outpatient prescription prevalence of various MS drugs.

Overall, 54.95 % of MS patients were prescribed disease-modifying therapies (DMTs) for immunotherapy. The results of the analysis also show that 91.78 % of DMT prescriptions were made by neurologists. Only 0.37 % of MS patients received rituximab off-label. Glatiramer acetate was prescribed to 13.04 % of MS patients. Of these only a small proportion were generic prescriptions. For acute relapse therapy 41.59 % of MS patients received outpatient treatment with glucocorticoids. 23.15 % of MS patients were treated with glucocorticoids without having previously received DMTs. Prescriptions for symptom-related drugs were given to a total of 51.38 % of patients. This included fampridine prescriptions for 11.29 % of patients, of whom 57.91 % received the drug for a continuous period of at least seven months.

The observed proportion of 45.05 % of MS patients without a DMT prescription suggests that at least some of these patients may be undersupplied with DMTs. The low relevance of rituximab in MS therapy despite its designation as a recognised alternative treatment in the guidelines could be attributed to the barriers to off-label use in Germany. The low relevance of generic glatiramer acetate compared to the originator product is striking. For economic reasons a new approach would be desirable. The observation that 57.91 % of fampridine treatments continued for at least seven months raises questions as the SmPC requires the initial therapy attempt in non-responders to be limited to two to four weeks whilst the literature assumes a responder rate of less than 40 %. It is possible that the time-limit for treatment of non-responders is not adequately considered by physicians. Further research is needed to verify the assumptions made.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
2 Hintergrund	3
2.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes der MS	3
2.2 Medikamentöse Therapie der MS.....	14
2.3 Public-Health-Relevanz der MS und Kosten.....	35
2.4 Kostenausgleich durch den Risikostrukturausgleich (RSA)	53
3 Anwendung von medikamentösen Therapien bei MS-Patienten	60
3.1 Verordnungsvolumina von DMTs in der GKV	60
3.2 Strukturierte Literaturrecherche	62
3.2.1 Vorgehensweise	62
3.2.2 Ergebnisse	64
4 Ableitung versorgungsrelevanter Fragestellungen und Zielsetzung	72
5 Methodik der quantitativen Datenerhebung zur Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln.....	75
5.1 Zeitraum und Auswahlkriterien der Datenerhebung.....	75
5.2 Zusammensetzung der verwendeten Daten	78
5.2.1 Stammdaten	78
5.2.2 KV-Daten der ambulant-ärztlichen Versorgung.....	78
5.2.3 Arzneimittelverordnungsdaten	81
5.2.4 Daten zu Krankenhausbehandlungen.....	83
5.3 Patientenselektion.....	84
5.4 Zielvariablen.....	85
5.4.1 DMTs.....	86
5.4.2 Schubtherapie	90
5.4.3 Symptombezogene MS-Therapie	91
5.5 Datenmanagement.....	92
5.6 Statistische Analysen	92
5.6.1 Ausgangsdaten der TK.....	92
5.6.2 Hochrechnung auf GKV-Niveau.....	93
5.6.3 Berechnung der Verordnungsprävalenzen.....	94
6 Ergebnisse der Routinedatenanalyse.....	95
6.1 Charakterisierung der Zielpopulation	95
6.2 Inanspruchnahme der Arzneimitteltherapie	96

6.2.1	DMTs.....	97
6.2.2	Schubtherapie	100
6.2.3	Symptombezogene MS-Therapie	101
7	Diskussion der Routinedatenanalyse	104
7.1	Plausibilität der Ergebnisse	104
7.2	Diskussion der Ergebnisse	106
7.2.1	DMTs.....	106
7.2.2	Schubtherapie	114
7.2.3	Symptombezogene MS-Therapie	115
7.3	Methodische Stärken und Limitationen der Routinedatenanalyse	116
8	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	120
8.1	DMTs	120
8.1.1	Verordnungshäufigkeit von DMTs.....	120
8.1.2	Rituximab im Off-Label-Use.....	120
8.1.3	Stellenwert von Glatirameracetat-Generika	122
8.2	Symptombezogene MS-Therapie	123
8.3	Ausblick.....	123
	Literaturverzeichnis	XV
	Eidesstattliche Erklärung	LVII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zulassungshistorie der DMTs zum Stand März 2023	15
Abbildung 2:	Jahrestherapiekosten der DMTs zur MS-Behandlung in absteigender Reihenfolge zum Stand 1. April 2022.....	52
Abbildung 3:	Kriterien zur Identifikation von berücksichtigungsfähigen Erkrankungen für den Morbi-RSA	55
Abbildung 4:	Verordnungsvolumina der DMTs von 2011 bis 2020 primär differenziert nach Darreichungsform	62
Abbildung 5:	Flowchart zur strukturierten Literaturrecherche zur MS-Pharmakoepidemiologie in Deutschland.....	64
Abbildung 6:	Die fünf Ebenen des ATC/DDD-Klassifikationssystems am Beispiel von IFN- β -1a, IFN- β -1b und PEG-IFN- β -1a	82
Abbildung 7:	Aufgreifalgorithmus zur Selektion der Zielpopulation.....	85
Abbildung 8:	Selektion von MS-Patienten mit Arzneimitteltherapie	86
Abbildung 9:	Ausprägungen der Zielvariable „DMTs“	87
Abbildung 10:	Verifizierung einer konsekutiven Fampridin-Therapie.....	92
Abbildung 11:	Altersstruktur der Zielpopulation.....	95
Abbildung 12:	Verteilung der Zielpopulation auf die ICD-10-GM-Diagnosecodes	96
Abbildung 13:	Verordnungsprävalenz von Glatiramacetat differenziert nach Präparatgruppe	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	McDonald-Kriterien von 2017 zur Diagnosestellung einer schubförmigen Multiplen Sklerose	12
Tabelle 2:	Wirksamkeitskategorien der DMTs bei KIS und RRMS gemäß der deutschen S2k-Leitlinie	16
Tabelle 3:	Stufenschema zur medikamentösen MS-Therapie gemäß der deutschen S2e-Leitlinie	17
Tabelle 4:	Pivotal randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studien zu DMTs	27
Tabelle 5:	Rote-Hand-Briefe für DMTs zur Immuntherapie der MS	33
Tabelle 6:	Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von DMTs gemäß § 35a SGB V	38
Tabelle 7:	Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf die Preise von MS-Arzneimitteln zum Stand März 2023	47
Tabelle 8:	Theoretische Jahrestherapiekosten der bei MS relevanten Arzneimittel	49
Tabelle 9:	Berücksichtigungsfähige Arzneimittel der DxG846 für das Ausgleichsjahr 2022	59
Tabelle 10:	Verordnungsvolumina der DMTs zur MS-Therapie von 2011 bis 2020	61
Tabelle 11:	Ausgewählte Publikationen der strukturierten Literaturrecherche zur MS-Pharmakoepidemiologie	65
Tabelle 12:	Berücksichtigungsfähige ATC-Codes zur Analyse der Inanspruchnahme von Arzneimitteln durch MS-Patienten	76
Tabelle 13:	Versichertenzahlen der TK im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2020	78
Tabelle 14:	MS-spezifische ICD-10-GM-Diagnosekodierungen	80
Tabelle 15:	Zusatzkennzeichen zur Diagnosesicherheit	80
Tabelle 16:	PZNs der Glatirameracetat-Präparate	88
Tabelle 17:	Inanspruchnahme der DMTs durch die Zielpopulation differenziert nach Geschlecht	97
Tabelle 18:	Inanspruchnahme von Glatirameracetat differenziert nach Präparat und Dosierstärke	99
Tabelle 19:	Inanspruchnahme einer Schubtherapie mit Glukokortikoiden differenziert nach Geschlecht	101
Tabelle 20:	Inanspruchnahme symptombezogener Therapien differenziert nach Geschlecht	102

Tabelle 21:	Konsekutive Fampridin-Verordnungen differenziert nach Geschlecht.....	103
Tabelle 22:	Theoretische Jahrestherapiekosten von Ocrelizumab und Rituximab.....	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
aG-DRG	G-DRG ohne Pflegepersonalkosten
AGG	Alters- und Geschlechtsgruppe
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Klassifikation	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung (Name für das BVA ab 2020)
BDN	Berufsverband Deutscher Neurologen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Name für den Zusammenschluss aus DIMDI und BfArM ab Mai 2020)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Bundessozialgericht
BSNR	Betriebsstättennummer
BT	Behandlungstage
BVA	Bundesversicherungsamt (1956 bis 2019)
BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
CBD	Cannabidiol
CD	cluster of differentiation
Cd-ATP	Triphosphat 2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat
CDMS	klinisch gesicherte multiple Sklerose (clinically definite multiple sclerosis)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
DAPI	Deutsches Arzneiprüfungsinstitut

Abkürzung	Bedeutung
DAZ	Deutsche Apothekerzeitung
DCG	diagnostic cost groups
DCK	Desoxycytidin-Kinase
DDD	definierte Tagesdosen (defined daily dose)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (1994 bis 2020)
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMT	disease-modifying therapy
DRG	diagnosis related group
DxG	Diagnosegruppe
EAN	European Academy of Neurology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECTRIMS	European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Reports
EU	Europäische Union
EuGH	Europäischer Gerichtshof
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FinStG	GKV-Finanzstabilisierungsgesetz
GKV-FKG	Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz)
HAP	Herstellerabgabepreis
HCC	hierarchical condition categories

Abkürzung	Bedeutung
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IA	Immunadsorption
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IFN- β	Interferon-beta
IGISIS	Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase
JCV	John-Cunningham-Virus
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KIS	klinisch-isoliertes Syndrom
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LANR	Lebenslange Arztnummer
M2Q	in mindestens zwei Quartalen
MDC	major diagnostic category
MG	Morbiditätsgruppe
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (2009 bis 2020)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSWS-12	12-item Multiple Sclerosis Walking Scale
NBCD	non-biological complex drug
NCBI	National Center for Biotechnology Information

Abkürzung	Bedeutung
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
Nrf2	nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2
NTD	Deutsches MS-Register NeuroTransData
OKB	oligoklonale Bande
PE	Plasmapherese
PEG-IFN-β-1a	Pegyliertes Interferon-beta-1a
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PKV	Private Krankenversicherung
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	primär progrediente Multiple Sklerose (primary progressive multiple sclerosis)
PROM	patient reported outcomes
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomized controlled trial
RMS	schubförmige Multiple Sklerose (relapsing multiple sclerosis)
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis)
RSA	Risikostrukturausgleich
RSAV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
s.c.	subkutan
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SAS	Statistical Analysis System
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose (secondary progressive multiple sclerosis)
STAT	signal transducers and activators of transcription
T25FW	Timed 25-Foot Walk Test
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
TK	Techniker Krankenkasse
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEP	visuell evozierte Potenziale
VLA-4	very late antigen-4

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist von hoher Versorgungsrelevanz. Es handelt sich um die häufigste chronische, degenerierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) im jungen Erwachsenenalter (Kip und Zimmermann 2016). Mit steigender Tendenz sind global mittlerweile ca. 2,8 Mio. Menschen von der MS betroffen (Walton et al. 2020). Die Erkrankung ist von sozioökonomischer Bedeutung, da sie regelmäßig zu dauerhafter Behinderung, Erwerbsminderung und Frühverrentung führt und mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden ist (Kern et al. 2013; Krause et al. 2013). Aufgrund der hohen direkten Folgekosten wurde die MS bereits im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) von 2009 bis 2020 als kostenintensive Erkrankung eingestuft und bei der jährlichen Auswahl der maximal 80 als Morbiditätsfilter geltenden Erkrankungen als eigenständige Morbiditätsgruppe berücksichtigt (Zimmermann und Schönfelder 2016).

Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit nicht möglich, sodass die Betroffenen oft ein Leben lang betreut werden müssen. Die Verringerung der Krankheits- und Behinderungsprogression zur Erhaltung der Lebensqualität ist daher ein zentraler Aspekt der medikamentösen Behandlung mit Immuntherapeutika (Hemmer et al. 2023). Insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung bildet die Arzneimitteltherapie einen wesentlichen Kostenfaktor bei der Behandlung von MS-Patienten. Für den Einsatz von disease-modifying therapies (DMTs) zur Immuntherapie wurden in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2019 insgesamt 1,75 Mrd. € ausgegeben (Seifert und Stangel 2020). Angesichts der sozioökonomischen Relevanz der MS-Pharmakotherapie ist auch die Quantifizierung und Charakterisierung der Inanspruchnahme von Arzneimitteln in der realen Versorgung von Bedeutung (Wettermark et al. 2016). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einsatz medikamentöser Therapien bei MS-Patienten und stützt sich zu diesem Zweck auf eine eigene Auswertung von Sekundärdaten.

Auf der Basis einer Versorgungsanalyse mit Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene offene, versorgungsrelevante Fragestellungen zur ärztlichen Verordnungspraxis von MS-Arzneimitteln in der Versorgungsrealität analysiert und diskutiert. Diese betreffen die Umsetzung der Vorgaben von Arzneimittelfachinformationen, die Berücksichtigung von Leitlinienempfehlungen

sowie Aspekte der Umsetzung einer wirtschaftlichen Arzneimitteltherapie im Indikationsgebiet MS.

Kapitel 2 enthält zunächst die Darstellung der medizinischen Grundlagen der Erkrankung MS sowie ihrer medikamentösen Therapie unter Berücksichtigung von Wirkungsmechanismen, der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie den Leitlinienempfehlungen, da diese zum Verständnis der nachfolgenden Inhalte relevant sind. Darüber hinaus widmet sich das Kapitel der Public-Health-Relevanz der Erkrankung, die sich u. a. durch die hohen Therapiekosten ergibt. Neben den Jahrestherapiekosten der MS-Immuntherapeutika werden auch die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von MS-Arzneimitteln betrachtet, und es wird der Kostenausgleich durch den Risikostrukturausgleich thematisiert. Kapitel 3 enthält eine Darstellung der bisherigen Erkenntnisse zur Nutzung medikamentöser Therapien bei MS-Patienten in der realen GKV-Versorgung. Nach der Ableitung versorgungsrelevanter Fragestellungen zur Nutzung von Arzneimitteln bei MS-Patienten in Kapitel 4 erfolgt in Kapitel 5 die Darstellung der eigenen quantitativen Datenerhebung zur Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln anhand von GKV-Routinedaten. Kapitel 6 enthält die Ergebnisse der Routine-datenanalyse, die im nachfolgenden Kapitel 7 diskutiert werden. Abschließend findet sich in Kapitel 8 ein Fazit aus den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit sowie ein Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen.

2 Hintergrund

Das vorliegende Kapitel enthält zunächst eine Charakterisierung des Krankheitsbildes der MS. Die Ausführungen orientieren sich dabei an den für medizinische Betrachtungen wichtigen Aspekten einer Erkrankung, zu denen Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese, Symptomatik, Krankheitsverlauf, Diagnostik und Prognose zählen. Weiter werden die Grundlagen der medikamentösen Therapie bei MS beschrieben sowie die Public-Health-Relevanz und der Kostenausgleich durch den Risikostrukturausgleich erläutert. Die umschriebenen Hintergrundinformationen bilden die Grundlage für die späteren Kapitel dieser Arbeit.

2.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes der MS

Epidemiologie

Die weltweite Anzahl der von MS Betroffenen wird mittlerweile auf mindestens 2,8 Mio. Menschen geschätzt (Walton et al. 2020). Seit 2008 ist ein kontinuierlicher Anstieg der globalen MS-Prävalenz zu verzeichnen (Browne et al. 2014; Walton et al. 2020). Als mögliche Gründe hierfür werden im Allgemeinen die steigende Zahl an Neuerkrankungen, die frühere Diagnosestellung im Zuge der Revision und Vereinfachung der McDonald-Diagnose-Kriterien sowie die steigende Lebenserwartung von MS-Patienten angenommen (Kingwell et al. 2013; Koch-Henriksen et al. 2017). Die McDonald-Kriterien sind im Rahmen der MS-Diagnostik von Bedeutung und wurden im Jahre 2001 erstmals veröffentlicht (McDonald et al. 2001). Die Kriterien wurden mittlerweile dreimal revidiert, um eine erleichterte Diagnosestellung zu ermöglichen. Ein zentrales Element der Kriterien ist der Nachweis einer sogenannten Dissemination in der Zeit und/oder im Raum von entzündlichen Läsionen im ZNS (Aktas et al. 2018). Die Erkrankung ist zwar in allen Regionen der Welt verbreitet, jedoch insbesondere in Australien, Europa und Nordamerika (Walton et al. 2020).

Die MS tritt mit einem Anteil von ca. zwei Drittel der Betroffenen überwiegend und zunehmend bei Frauen auf (Koutsouraki et al. 2010; Harbo et al. 2013; Reich et al. 2018). Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn liegt im Bereich von etwa 20 bis 40 Jahren (Goodin 2014; Ransohoff et al. 2015). Für die Region Westnorwegen zeigten die Daten einer Längsschnittstudie über einen Zeitraum von 60 Jahren außerdem eine für MS-Patienten dreimal höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Lunde

et al. 2017). Eine populationsbasierte Studie weist jedoch auch auf eine steigende Lebenserwartung von MS-Patienten hin (Koch-Henriksen et al. 2017).

In Deutschland hat die administrativ erfasste MS-Prävalenz in den letzten Jahren ebenfalls zugenommen. So wurde z. B. von Holstiege et al. (2017) im Rahmen einer Analyse krankenkassenübergreifender Daten der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung eine Zunahme der Diagnose-Prävalenz von 0,247 % im Jahr 2009 auf 0,318 % im Jahr 2015 verzeichnet. Im Jahr 2015 wurde eine Gesamtzahl von 223.748 gesetzlich versicherten MS-Patienten erfasst (Holstiege et al. 2017). Für das Jahr 2019 ermittelten Holstiege et al. (2022) bei einer Gesamtzahl von 244.265 gesetzlich versicherten MS-Patienten eine Diagnose-Prävalenz von 0,34 % (Holstiege et al. 2022). Darüber hinaus haben verschiedene Routinedatenstudien eine unterschiedliche regionale Verteilung der MS-Prävalenz in Deutschland mit einer deutlich höheren Erkrankungslast im Norden und Westen des Landes aufgezeigt (Petersen et al. 2014; Holstiege et al. 2017).

Bei der administrativ durch Routinedaten der GKV geschätzten Prävalenz ist zu berücksichtigen, dass nur gesetzlich Versicherte erfasst werden, wohingegen privat versicherte Patienten nicht berücksichtigt sind. Zudem wird die Selektion der Patienten von der gewählten Falldefinition beeinflusst. So ermittelten Petersen et al. (2014) auf Basis krankenkassenübergreifender, vertragsärztlicher ambulanter GKV-Abrechnungsdaten für das Jahr 2010 eine MS-Periodenprävalenz von 0,289 %, während diese in der Studie von Holstiege et al. (2017) bei nur 0,260 % lag. Grund hierfür könnten unterschiedliche Selektionskriterien sein. Während Holstiege et al. einen MS-Erkrankten als eine Person definierten, bei der in mindestens einem Quartal des jeweiligen Beobachtungsjahres eine nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German Modification (ICD-10-GM) kodierte gesicherte MS-Diagnose dokumentiert worden war und sich innerhalb von drei Quartalen wiederholt hatte, wurde in der Studie von Petersen et al. eine Person bereits dann als MS-Patient betrachtet, wenn innerhalb des Beobachtungsjahres lediglich eine MS-Diagnose abgerechnet worden war (Petersen et al. 2014; Holstiege et al. 2017). Der von Holstiege et al. verwendete Aufgreifalgorithmus ähnelt dem M2Q-Kriterium, das im Versichertenklassifikationsmodell des Risikostrukturausgleichs (RSA) als Voraussetzung für die Zuschlagsvergabe für einen Erkrankten gilt. Das M2Q-Kriterium ist erfüllt, wenn die gleiche Diagnose in zwei unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines Jahres dokumentiert wird (BAS 2021c). Folglich ist die von Petersen et al. beobachtete höhere MS-

Prävalenz im Jahr 2010 vermutlich auf die geringeren Anforderungen an die Selektion der Studienpatienten zurückzuführen.

Ätiologie

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass zur Entstehung der MS sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren beitragen (Dendrou et al. 2015). Der HLA(Humanes Leukozyten-Antigen-)DR15-Haplotyp wird als hauptsächlicher genetischer Risikofaktor erachtet (Sospedra und Martin 2016). Es wird mittlerweile davon ausgegangen, dass Lebensstil- und Umweltfaktoren einen größeren Einfluss haben als die genetischen Faktoren, die nur schätzungsweise 30 % des Gesamtrisikos ausmachen (Dendrou et al. 2015; Alfredsson und Olsson 2019). Als bedeutendste Lebensstil- und Umweltrisiken gelten eine Epstein-Barr-Virus-Infektion, die Exposition gegenüber Tabakrauch durch aktives oder passives Rauchen über mehrere Jahre, ein Mangel an Sonnenlicht sowie niedrige Vitamin-D-Spiegel und Übergewicht (Pfuhl et al. 2015; Behrens et al. 2016; Olsson et al. 2017). Aus Public-Health-Sicht rücken in diesem Zusammenhang Präventionsmaßnahmen, beispielsweise zur Reduktion der Tabakrauchexposition, zunehmend in den Fokus (Olsson et al. 2017). Weitere Lebensstil- bzw. Umwelteinflüsse, die mit der Ätiologie der MS assoziiert werden, sind Schicht- und Nachtarbeit sowie die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln (Alfredsson und Olsson 2019).

Pathogenese und Klassifikation der MS-Verlaufsformen

Nach Lublin et al. (2014) werden diagnostisch und therapeutisch vier wesentliche Phänotypen bzw. Verlaufsformen der MS differenziert: das klinisch-isolierte Syndrom (KIS), die schubförmig-remittierende MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), die primär-progrediente MS (PPMS) und die sekundär-progrediente MS (SPMS). Außerdem erfolgt eine Unterscheidung in jeweils inaktive und aktive Erkrankungsbilder, wobei letztere durch Schubereignisse oder neue sowie sich ausbreitende Läsionen charakterisiert sind (Lublin et al. 2014). Als Läsionen werden Areale des ZNS bezeichnet, die demyelinisierte Nervenzellen aufweisen (Dendrou et al. 2015). Als Demyelinisierung wird die Zerstörung der Myelinscheiden, die die Nervenzellen (Neuronen) umhüllen, definiert (Kip und Zimmermann 2016). Das radiologisch-isolierte Syndrom (RIS) gilt nicht als MS-Phänotyp (Lublin et al. 2014). Hierbei handelt es sich um Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie (MRT), die bei klinisch asymptomatischen Patienten auf eine demyelinisierende Erkrankung hinweisen (Tintoré et al. 2006). Diese Auffälligkeiten

werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines klinischen Erstereignisses assoziiert (Okuda et al. 2014).

Das klinisch isolierte Syndrom (KIS) beschreibt ein erstes demyelinisierendes Ereignis und wird als Initialstadium der Erkrankung eingestuft (Lublin et al. 2014). Bei KIS-Patienten gelten abnorme MRT-Befunde als relevante Prognosefaktoren für eine Konversion in eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose (clinically definite multiple sclerosis, CDMS) (Tintoré et al. 2006).

Bei etwa 85–90 % aller MS-Patienten verläuft die Erkrankung initial schubförmig-remittierend (Sospedra und Martin 2016). Die RRMS zeichnet sich durch Phasen akuter Krankheitsschübe, die mit oder ohne vollständige Remission auftreten, sowie schubfreie Intervalle ohne Krankheitsaktivität aus (Lublin und Reingold 1996). Als Schubereignis gelten monophasische klinische Episoden mit Symptomen, die auf eine multifokale, entzündliche, demyelinisierende neurologische Störung im ZNS hinweisen, länger als 24 h andauern und ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftreten (Filippi et al. 2018; Thompson et al. 2018a). Etwa 50 % der RRMS-Patienten entwickeln nach zehn Jahren eine SPMS (Trojano et al. 2003).

Die SPMS ist durch einen initial schubförmigen Verlauf gekennzeichnet, an den sich eine Phase der progressiven Verschlechterung mit oder ohne aufgesetzte Schübe anschließt (Flachenecker und Zettl 2018). Die Anzahl an aufgesetzten Schüben nimmt mit Zunahme von Alter und Krankheitsdauer jedoch kontinuierlich ab (Ahrweiler et al. 2020). Nur 10–15 % der MS-Patienten erfahren initial einen chronisch-progredienten Erkrankungsverlauf, der durch eine stetige Behinderungsprogression geprägt ist und die schlechteste Prognose aufweist (Thompson et al. 1997; Koch et al. 2009).

Anders als Lublin et al. (2014) differenziert die European Medicines Agency (EMA) in regulatorischer Hinsicht lediglich zwischen drei Verlaufsformen (EMA 2015):

- Relapsing MS (RMS)
- SPMS
- PPMS

Die von der EMA eingeführte Indikation der RMS subsumiert die folgenden drei Verlaufsformen (EMA 2015):

- RRMS
- SPMS mit aufgesetzten Schüben
- KIS mit Nachweis von zeitlich und örtlich disseminierten ZNS-Läsionen im MRT

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass sowohl die Zellen des adaptiven als auch die des angeborenen Immunsystems eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der MS spielen (Reich et al. 2018; Thompson et al. 2018b). Kennzeichnend für die Erkrankung sind demyelinisierte Läsionen an verschiedenen (multiplen) Orten im Gehirn und Rückenmark (Lassmann 2018). Die pathogenetischen Vorgänge der schubförmigen und progredienten Verlaufsformen unterscheiden sich dabei hinsichtlich der beteiligten Autoimmunreaktionen.

Die Läsionen bei der RRMS werden primär auf die ZNS-Infiltration durch autoreaktive T- und B-Lymphozyten aus peripheren Immunkompartimenten zurückgeführt, die die gestörte Blut-Hirn-Schranke überwinden (Filippi et al. 2018). Die Frühphasen der schubförmigen MS sind durch multiple Entzündungsreaktionen mit aktiven fokalen Demyelinisierungen in der weißen Substanz des ZNS und der Destruktion von Nervenzellen gekennzeichnet, wodurch die neuronale Signalweiterleitung gestört wird (Filippi et al. 2018). Die neuronale Destruktion betrifft insbesondere die Axone (Kerschensteiner 2017). Auch im Anfangsstadium der Erkrankung, wie dem KIS, kann bereits die graue Substanz von Läsionen betroffen sein (Labiano-Fontcuberta et al. 2016). Ob eine Läsion im MRT detektiert wird, ist jedoch u. a. von ihrer Lokalisation abhängig (Frohman et al. 2006).

Im Gegensatz dazu wird das Entzündungsgeschehen bei progredienten MS-Verlaufsformen (PPMS und SPMS) nicht durch die periphere Immunantwort dominiert, sondern maßgeblich durch ZNS-intrinsische Immunprozesse des angeborenen Immunsystems bei verschlossener Blut-Hirn-Schranke, die aktivierte Mikroglia und Makrophagen involvieren (Hemmer et al. 2015; Sospedra und Martin 2016). Anders als bei den schubförmigen ist bei progredienten Verlaufsformen die Frequenz entzündlicher Prozesse geringer und die Läsionen sind vornehmlich inaktiv (Filippi et al. 2018). Charakteristisch für progrediente MS-Verlaufsformen sind kortikale Demyelinisierungen in der grauen Substanz, die mit neuroaxonomer Degeneration einhergehen (Haider et al. 2014; Filippi et al. 2018).

Zusammengenommen verursachen die pathologischen Prozesse der MS eine zunehmende Degeneration des Nervengewebes, die sich auch durch die Abnahme des Gesamthirnvolumens zeigt (Favaretto et al. 2018).

Symptomatik

Die MS ist aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen der Entzündungsherde im ZNS durch eine „vielgestaltige“ Symptomatik gekennzeichnet, die nur dann als typisch für das Krankheitsbild angesehen werden kann, wenn mehrere Symptome in Kombination auftreten (Köhler und Hoffmann 2018). Die Erkrankung wird aus diesem Grund auch als „Krankheit mit den tausend Gesichtern“ bezeichnet (Flachenecker und Zettl 2018, S. 63). Die Symptomatik lässt sich in neurologische, kognitive, vegetative und motorische Defizite kategorisieren (Henze 2004). Das Symptom-Spektrum inkludiert u. a. Sensibilitätsstörungen, Taubheitsgefühle, Einschränkungen der Mobilität, Störungen der Kognition, Depressionen, Fatigue, Spastiken, Schmerzen, Blasenentleerungsstörungen sowie Störungen der Sexualität. Die Prävalenz für Depressionen wird bei MS-Patienten als etwa drei- bis zehnmal höher als in der Allgemeinbevölkerung geschätzt (Pucak et al. 2007; Vattakatuchery et al. 2011). In den Frühphasen der Erkrankung können die neuronalen Schädigungen durch Remyelinisierung sowie funktionelle Reorganisation kompensiert werden (Straudi und Basaglia 2017; Fleischer et al. 2019). Der weitere Erkrankungsverlauf ist in zunehmendem Grad mit irreversiblen neuroaxonalen Verlusten verbunden, die zu einer Verschlimmerung der Symptomatik und zu bleibenden Behinderungen führen (Kip und Zimmermann 2016). Der Behinderungsgrad ist mit dem Ausmaß des axonalen Verlustes assoziiert (Bjartmar et al. 2000). Aus Sicht der Betroffenen werden die durch die MS-Symptomatik bedingten Einschränkungen des Wohlbefindens und der alltäglichen Aktivitäten neben der Fatigue insbesondere durch Sehstörungen sowie kognitive und motorische Störungen hervorgerufen (Heesen et al. 2018). Als symptombezogene Faktoren für Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung durch die MS gelten hauptsächlich zunehmende neurologische Behinderungen, Mobilitätsverlust, Depressionen und Fatigue (Krause et al. 2013; Strober 2020).

Zur Erfassung des Schweregrades der Behinderung eines MS-Patienten wird häufig die von John Kurtzke im Jahr 1983 publizierte Expanded Disability Status Scale (EDSS) herangezogen (Meyer-Moock et al. 2014). Die Ordinalskala umfasst Werte von 1 (normale neurologische Funktionen) bis 10 (Tod infolge der MS). Bewertet werden acht funktionelle Systeme auf Basis einer standardisierten neurologischen Untersuchung (Kurtzke 1983). Trotz einer hohen Akzeptanz weist die EDSS jedoch Limitationen

hinsichtlich der Interrater- wie auch der Intrarater-Reliabilität auf (Noseworthy et al. 1990; Goodkin et al. 1992).

Als ein weiteres standardisiertes Instrument zur Erfassung des Schweregrades der Behinderung von MS-Patienten dient das Testverfahren „Multiple Sclerosis Functional Composite“ (MSFC), das im Gegensatz zum EDSS zusätzlich die Bewertung der kognitiven Beeinträchtigung umfasst (Fischer et al. 1999). Beim MSFC handelt es sich um ein multidimensionales Testverfahren, das sich zur Erfassung verschiedener klinischer Dimensionen der MS aus drei Tests zusammensetzt: dem Paced auditory serial Addition Test (PASAT) zur Erfassung kognitiver Funktionen, dem 9-Hole Peg Test (9-HPT) zur Funktionsmessung der oberen Extremitäten (Arme und Hände) und dem 25-Fuß-Gehtest bzw. Timed 25-foot Walk Test (T25FW) zur Messung der Gehgeschwindigkeit (Cutter et al. 1999; Polman und Rudick 2010).

Der T25FW wird zwar üblicherweise als Komponente des MSFC durchgeführt, er wird in klinischen Studien aber auch als eigenständiger Parameter zur Messung der Gehgeschwindigkeit verwendet (Kalinowski et al. 2021; Kieseier und Pozzilli 2012). Zur Durchführung des Tests wird der Patient instruiert, so schnell wie möglich eine markierte Strecke von 25 Fuß bzw. 7,62 m zurückzulegen (Motl et al. 2017).

Zur Beurteilung der allgemeinen Gehfähigkeit wird weiterhin die Bewertungsskala 12-item MS walking Scale (MSWS-12) angewendet (Kieseier und Pozzilli 2012). Hierbei handelt es sich um einen aus 12 Fragen bestehenden Fragebogen zu Limitationen der Gehfähigkeit, der vom Patienten selbst ausgefüllt werden muss (Hobart et al. 2003).

Diagnostik

Die Diagnose der MS wird auf Basis der klinischen Manifestationen und anhand der Ergebnisse von Laboruntersuchungen sowie bildgebenden Verfahren gestellt. Die wesentlichen Komponenten der Diagnosestellung bilden zum einen der Nachweis einer örtlichen und zeitlichen Dissemination von ZNS-Läsionen sowie zum anderen der Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen (Aktas et al. 2018). Ziel der Diagnostik ist es, möglichst frühzeitig eine zuverlässige Diagnose zu stellen, um die präventiven Effekte von Immuntherapien auf das Fortschreiten der Krankheit zeitnah und effizient nutzen zu können (Aktas et al. 2018).

Die Diagnose der MS ist eine Ausschlussdiagnose (Charil et al. 2006) – folglich müssen zuvor andere Ursachen für die Symptomatik abgeklärt werden (Thompson et al. 2018a).

Nicht erkannte Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Manifestation, z. B. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), können in der klinischen Praxis zu falsch positiven MS-Diagnosen führen (Solomon et al. 2012). Hilfreich bei der Unterscheidung zwischen MS und NMOSD ist, dass im Gegensatz zur MS bei NMOSD im Serum häufig Anti-Aquaporin-4-Antikörper nachgewiesen werden können (Lennon et al. 2004). Auch Migräne und Fibromyalgie lassen sich fälschlicherweise als MS interpretieren (Solomon et al. 2016). Fehldiagnosen müssen vermieden werden, nicht zuletzt, weil sie zu einem potenziell gesundheitsschädigenden Einsatz von Immuntherapeutika führen können (Solomon und Corboy 2017).

Die diagnostischen Kriterien der MS haben sich im Laufe der Zeit verändert und weiterentwickelt. Historisch bedeutsam sind insbesondere die Schumacher-Diagnosekriterien von 1965, die Poser-Kriterien von 1983 und die McDonald-Kriterien von 2001 sowie deren Revisionen aus den Jahren 2005, 2010 und 2017.

Bereits seit den ersten systematischen Diagnoserichtlinien von Schumacher et al. ist der Nachweis örtlich und zeitlich disseminierter ZNS-Läsionen fester Bestandteil der Diagnosestellung (Schumacher et al. 1965; Aktas et al. 2018). Als örtlich disseminiert werden im Allgemeinen Läsionen betrachtet, die in unterschiedlichen anatomischen Regionen des ZNS auftreten und dort auf eine multifokale Entzündungsaktivität hinweisen. Als zeitlich disseminiert gelten Läsionen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten (Schumacher et al. 1965). Im Kriterienkatalog von Schumacher et al. werden insbesondere klinische Untersuchungsmethoden herangezogen, da bildgebende Verfahren und laborgestützte Diagnostikmethoden damals kaum verfügbar waren (Schumacher et al. 1965; Aktas et al. 2018). Die Schumacher-Kriterien gelten heutzutage als zu restriktiv, da sie auf Patienten im Alter von 10–50 Jahren beschränkt sind, wodurch ein bestimmter Anteil an pathologisch gesicherten MS-Diagnosen nicht gestellt werden würde (Zettl und Buchmann 2007).

Die Weiterentwicklung der Liquoranalytik sowie der bildgebenden Verfahren mündeten in dem über zwei Jahrzehnte am häufigsten eingesetzten Kriterienkatalog der Konsensusgruppe um C. M. Poser (Zettl et al. 2004). Während sich der Diagnosealgorithmus von Schumacher et al. insbesondere auf anamnestisch und klinisch-neurologisch erhobene Befunde stützt, umfassen die Poser-Kriterien zusätzlich die Ergebnisse laborchemischer Befunde aus dem Liquor sowie der Untersuchung visuell evozierter Potenziale (VEP) (Poser et al. 1983).

Im Jahr 2001 erarbeitete ein internationales Expertenkomitee unter dem Vorsitz von Ian McDonald neue MS-Diagnose-Kriterien, die primär auf MRT-Untersuchungen ausgerichtet sind und als McDonald-Kriterien bezeichnet werden (McDonald et al. 2001). In ihrer Ursprungsfassung stellten sie allerdings sehr komplexe Anforderungen an die Befundung zum Nachweis von örtlichen und zeitlichen Disseminationen (Aktas et al. 2018).

Die MRT-Kriterien nach McDonald et al. wurden in den Jahren 2005, 2010 und 2017 überarbeitet, um die Diagnosestellung der MS zu vereinfachen und zu beschleunigen (Polman et al. 2005; Polman et al. 2011; Thompson et al. 2018a). Im Rahmen der Revisionen bis 2010 wurde der Schwerpunkt zum Nachweis von örtlichen und zeitlichen Disseminationen in zunehmendem Maße auf die MRT-Technik gelegt, bis hin zum überwiegenden Verzicht auf Liquordiagnostik und VEP-Untersuchungen in der Fassung von 2010 (Aktas et al. 2018). Kritikpunkte an den McDonald-Kriterien in den Fassungen bis 2010 betreffen u. a. die fehlende Relevanz der Unterscheidung von symptomatischen und asymptomatischen Läsionen (Tintore et al. 2016). Die Neuerungen der jüngsten Aktualisierung, die McDonald-Kriterien 2017, ermöglichen eine deutlich vereinfachte MRT-Diagnostik und beinhalten die Rückkehr zur Liquordiagnostik zur frühen Diagnosestellung der RRMS (Thompson et al. 2018a; Aktas et al. 2018).

Gemäß der McDonald-Kriterien 2017 kann der Nachweis der zeitlichen Dissemination mittels MRT-Technik auf zwei verschiedenen Wegen erbracht werden: Entweder erfolgt die Detektion einer neuen T2-hyperintensiven ZNS-Läsion im Vergleich zu einer früheren MRT-Aufnahme oder es wird nur eine MRT-Aufnahme angefertigt, die simultan sowohl eine kontrastmittelanreichernde als auch eine nicht kontrastmittelanreichernde Läsion zeigt.

Der Nachweis der örtlichen Dissemination mittels MRT-Technik kann nach den McDonald-Kriterien in der Fassung aus dem Jahr 2017 durch mindestens eine T2-hyperintensive ZNS-Läsion in je zwei unterschiedlichen ZNS-Arealen (periventrikulär, kortikal, juxtakortikal oder infratentoriell) erbracht werden. Erstmals können dazu neben juxtakortikalen auch rein kortikale Läsionen, die charakteristisch für die MS sind, herangezogen werden.

Im Gegensatz zur vorigen Revision aus dem Jahr 2010 differenzieren die McDonald-Kriterien von 2017 nicht mehr zwischen asymptomatischen und symptomatischen MRT-Läsionen, sodass diese gleichermaßen in den Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination einbezogen werden können (Thompson et al. 2018a).

Die McDonald-Kriterien 2017 sehen für die Diagnosestellung der schubförmigen MS die in **Tabelle 1** dargestellten Kriterien vor.

Tabelle 1: McDonald-Kriterien von 2017 zur Diagnosestellung einer schubförmigen Multiplen Sklerose
Darstellung nach Thompson et al. (2018a)

Schubanzahl (klinisch)	Anzahl objektiver Läsionen	zusätzlich notwendige Kriterien
≥ 2	≥ 2	keine
≥ 2	1	Nachweis der örtlichen Dissemination durch - weiteren Schub mit anderer anatomischer Lokalisation oder - MRT-Technik
1	≥ 2	Nachweis der zeitlichen Dissemination durch - weiteren klinischen Schub, - MRT-Technik oder - Nachweis von OKB im Liquor
1	1	Nachweis der örtlichen und zeitlichen Dissemination

MRT = Magnetresonanztomographie, OKB = oligoklonale Banden

Bei vorliegendem KIS kann der für die RRMS-Diagnosestellung erforderliche Nachweis einer zeitlichen Dissemination nach den McDonald-Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018a) neben dem bisher dominierenden MRT-Nachweis nun auch durch Dokumentation oligoklonaler Banden (OKB) im Liquor in Kombination mit örtlicher Dissemination im MRT erfolgen. Neben der Vereinfachung der MRT-Kriterien wird auch durch die Aufwertung der Liquordiagnostik in vielen Fällen eine frühere Diagnosestellung ermöglicht (Aktas et al. 2018).

Für die Diagnosestellung der PPMS in der jüngsten Revision der McDonald-Kriterien wird eine mindestens einjährige, schubunabhängige Krankheitsprogression in Kombi-

nation mit mindestens zwei der drei folgenden Kriterien gefordert (Thompson et al. 2018a):

- kraniales MRT mit ≥ 1 T2-hyperintensiven Läsion in ≥ 1 MS-typischen Lokalisation
- Nachweis von ≥ 2 T2-hyperintensiven Läsionen spinal
- Nachweis isolierter OKB im Liquor

Die Diagnosestellung der SPMS erfolgt häufig retrospektiv, da derzeit noch keine etablierten Kriterien zur Determination des Übergangzeitpunkts der schubförmigen in die sekundär-progrediente Verlaufsform existieren (Lublin et al. 2014). Aufgrund des latenten Wechsels ist eine zweifelsfrei zuordenbare klinische Phänotypisierung der SPMS in der Übergangsphase häufig mit Unsicherheiten behaftet (Katz Sand et al. 2014).

Prognose

Die Prognose der MS ist aufgrund des variablen Krankheitsverlaufs im Einzelfall schwer vorhersehbar. Da es derzeit keinen einzelnen Biomarker gibt, der für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs oder für klinische Behandlungsentscheidungen angewendet werden kann, muss eine Kombination aus verschiedenen Faktoren herangezogen werden (Oh et al. 2018). Als negative Prädiktoren gelten das männliche Geschlecht, ein hohes Lebensalter, eine unvollständige Remission des ersten Schubereignisses sowie progrediente Verlaufsformen (Confavreux et al. 2003). Als stärkster negativer Prognosefaktor der Behinderungsprogression zählt die Verlaufsform SPMS (Bsteh et al. 2016). Zur Abschätzung des Übergangsrisikos von einem KIS oder RIS in eine CDMS ist der Nachweis infratentorieller Läsionen im MRT sowie oligoklonaler Banden im Liquor relevant (Tintore et al. 2015; Huss et al. 2016). Als prognostisch günstig im Hinblick auf die Entwicklung einer CDMS hat sich das Auftreten einer isolierten Optikusneuritis (Entzündung des Sehnervs) erwiesen (Novakova et al. 2014).

Während in früheren Kohortenstudien der 1980er-Jahre nach ca. 15 Jahren bereits die Hälfte der MS-Patienten einen EDSS $\geq 6,0$ erreicht hatten (Confavreux et al. 1980; Weinshenker et al. 1989), weisen jüngere Kohortenstudien auf eine generelle Verbesserung der MS-Prognose hin (Cree et al. 2016; Tintore et al. 2015).

2.2 Medikamentöse Therapie der MS

Die medikamentöse Therapie der MS ist ein zentraler Bestandteil der Betreuung von MS-Patienten. Im Folgenden werden die Leitlinienempfehlungen sowie die pharmakologischen Wirkungsprinzipien der relevanten MS-Arzneimittel erläutert. Darüber hinaus befasst sich der vorliegende Abschnitt mit der Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der DMTs.

Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen Therapie der MS

Da keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen und die MS chronisch verläuft, ist eine lebenslange medikamentöse Behandlung erforderlich. Die medikamentöse Therapie umfasst im Allgemeinen drei Therapiesäulen (Vogel 2015):

- schubunabhängige verlaufsmodifizierende Immuntherapie mit DMTs
- akute Schubtherapie
- symptombezogene Behandlung

DMTs

Wesentliche Ziele des Einsatzes der verlaufsmodifizierenden Therapien sind die Verminderung der Schubaktivität und die Verzögerung der Behinderungsprogression zum Erhalt der Lebensqualität. Bei einem anfänglich schubförmig-remittierenden Verlauf ist ein weiteres Ziel, den Eintritt in eine sekundär-progrediente Krankheitsphase zu verzögern (Liu et al. 2021).

Die Zahl verfügbarer DMTs ist in den letzten Jahren stetig gestiegen (Tintore et al. 2019). Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials ergeben sich für einige DMTs erhebliche Anforderungen an ein begleitendes Therapiemonitoring und -management. **Abbildung 1** zeigt die Zulassungshistorie der DMTs.

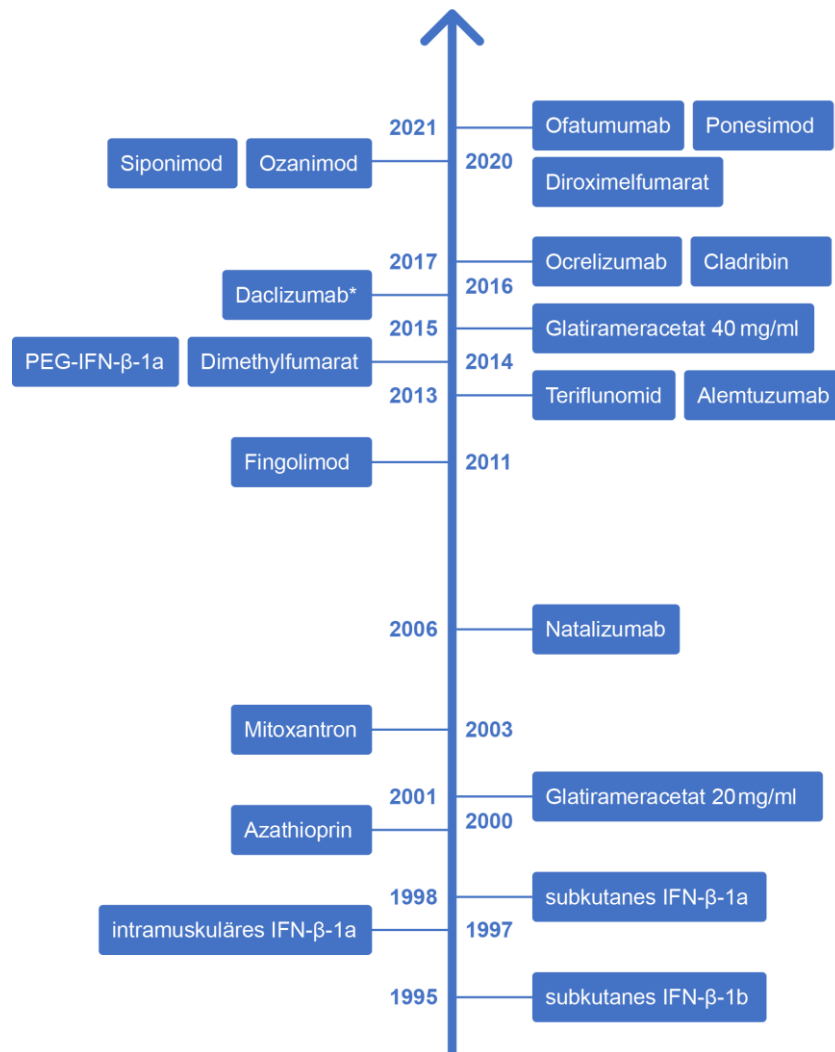


Abbildung 1: Zulassungshistorie der DMTs zum Stand März 2023
 Darstellung modifiziert nach Thompson et al. (2018b); *Marktrücknahme von Daclizumab im März 2018; IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Den Schwerpunkt der zugelassenen Anwendungsgebiete für Arzneimittelinnovationen bei MS bilden seit rund 20 Jahren schubförmige Verlaufsformen.

In Bezug auf die Empfehlungen zur Behandlung mit DMTs verglich Ghezzi im Jahr 2018 die amerikanische Leitlinie der American Academy of Neurology (AAN) mit der europäischen Leitlinie des European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) und der European Academy of Neurology (EAN). Beide Leitlinien geben laut Ghezzi ähnliche Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung mit DMTs. Der wesentliche Unterschied bestehe darin, dass die amerikanische Leitlinie auch den Umgang mit einer unzureichenden Adhärenz des Patienten im Rahmen der DMT-Behandlung thematisiere (Ghezzi 2018).

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der oben genannten Leitlinien wird in der 2021 erstmals veröffentlichten und am 31. März 2023 aktualisierten S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) bei der Verlaufsform RRMS sowie beim KIS zu einer möglichst frühzeitigen medikamentösen Therapie mit DMTs geraten, um die Behinderungsprogression zu verlangsamen (Hemmer et al. 2023; Montalban et al. 2018; Rae-Grant et al. 2018).

Im Gegensatz zur europäischen und amerikanischen Leitlinie erfolgt in der S2k-Leitlinie der DGN eine Differenzierung aller zur Behandlung von KIS und RRMS indizierten DMTs in drei Wirksamkeitskategorien anhand der relativen Schubratenreduktion (Bayas et al. 2021). Diese Einteilung ist in **Tabelle 2** dargestellt. Innerhalb der dritten Kategorie wird der Einsatz der DMTs zusätzlich anhand des JCV-Antikörperstatus (JCV: John-Cunningham-Virus) differenziert, der vorab patientenindividuell zu bestimmen ist (Hemmer et al. 2023).

Tabelle 2: Wirksamkeitskategorien der DMTs bei KIS und RRMS gemäß der deutschen S2k-Leitlinie
Darstellung nach Hemmer et al. (2023)

Wirksamkeitskategorie	DMTs	relative Schubratenreduktion
1	Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, IFN- β -1a, IFN- β -1b, PEG-IFN- β -1a oder Teriflunomid	ca. 30–50 % gegenüber Placebo
2	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod oder Ponesimod	ca. 50–60 % gegenüber Placebo
3	<u>JCV-Antikörper positiv:</u> 1. Wahl: Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab (off-label) 2. Wahl: Natalizumab 3. Wahl: Alemtuzumab <u>JCV-Antikörper negativ:</u> Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab oder Rituximab (off-label)	> 60 % gegenüber Placebo > 40 % gegenüber den Substanzen der Kategorie 1

IFN = Interferon, JCV = John-Cunningham-Virus, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Da der Untersuchungszeitraum der in dieser Arbeit durchgeführten Routinedatenanalyse vor der erstmaligen Veröffentlichung der neuen S2k-Leitlinie im Februar 2021 lag,

werden im Folgenden auch die Therapieempfehlungen der mittlerweile abgelösten S2e-Leitlinie dargestellt.

In der nicht mehr gültigen S2e-Leitlinie werden die im Gültigkeitszeitraum der Leitlinie verfügbaren DMTs zur Behandlung der RRMS anhand eines Stufenschemas eingeteilt, das lediglich zwischen einer Basistherapie für einen milden/moderaten Krankheitsverlauf und einer Eskalationstherapie bei hochaktivem Krankheitsverlauf differenziert (DGN 2014), siehe **Tabelle 3**.

Tabelle 3: Stufenschema zur medikamentösen MS-Therapie gemäß der deutschen S2e-Leitlinie
Darstellung nach DGN (2014)

Indikation	KIS	RRMS	SPMS
verlaufs-modifizierende Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Glatirameracetat - IFN-β-Präparate 	<u>milder/moderater Krankheitsverlauf:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dimethylfumarat - Glatirameracetat - IFN-β-Präparate - Teriflunomid 	<u>ohne aufgesetzte Schübe:</u> Mitoxantron
		<u>hochaktiver Krankheitsverlauf:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab 2. Wahl: Mitoxantron 3. Wahl: experimentelle Verfahren 	<u>mit aufgesetzten Schüben:</u> <ul style="list-style-type: none"> - IFN-β-Präparate - Mitoxantron
Schubtherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Methylprednisolon-Puls 2. Wahl: Plasmaseparation 		

IFN = Interferon, KIS = klinisch-isoliertes Syndrom, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose

Die in der S2e-Leitlinie dargelegte Aufteilung der RRMS-Therapie in Basis- und Eskalations-DMTs wird inzwischen als zu vereinfacht angesehen, da die verschiedenen DMTs zur Eskalationstherapie in ihrer Wirksamkeit stark variieren (Bayas et al. 2021). Darüber hinaus wird in der aktuellen S2k-Leitlinie der Wirkstoff Mitoxantron aufgrund seiner hohen Toxizität und der ungünstigen Studienlage im Gegensatz zum Stufenschema der S2e-Leitlinie nicht mehr zur MS-Therapie empfohlen. Der Wirkstoff Azathioprin wird in der aktuellen Leitlinie lediglich als Reservemittel eingestuft (Hemmer et al. 2023).

Bereits in der S2e-Leitlinie wurde Rituximab im Off-Label-Use als mögliche Eskalationstherapie zur RRMS-Behandlung aufgeführt. Wie **Tabelle 2** zeigt, wird Rituximab bei den Verlaufsformen KIS und RRMS in der aktuellen S2k-Leitlinie zusammen mit Ocrelizumab und Ofatumumab der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet, obwohl es für das Indikationsgebiet MS nicht zugelassen ist. Hauptgründe für die Gleichstellung sind, dass die Entwicklung und klinische Bewertung von Ocrelizumab auf den Vorbefunden der Phase-II-Studien zu Rituximab basieren, die pharmakologischen Eigenschaften der beiden Antikörper im Wesentlichen identisch sind und große Kohortenstudien die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie belegen (Hemmer et al. 2023).

Zur Behandlung der PPMS mit Krankheitsaktivität und starker Progression wird in der aktuellen S2k-Leitlinie der Einsatz von Ocrelizumab und Rituximab (off-label) empfohlen.

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung der SPMS wird in der aktuellen Leitlinie zwischen einer aktiven und einer nicht aktiven Form der SPMS unterschieden. Bei aktiver SPMS mit überlagerten Schüben wird die Anwendung von Cladribin, IFN- β -Präparaten, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ponesimod, Rituximab (off-label) oder Siponimod empfohlen. Bei nicht aktiver SPMS wird zu einem Stopp der Behandlung mit DMTs geraten. Im Allgemeinen wird bei progredienten Verlaufsformen mit zunehmendem Alter und fortschreitender Krankheitsdauer die Anwendung von DMTs nicht mehr empfohlen (Hemmer et al. 2023).

Akute Schubtherapie

Die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung eines akuten Krankheitsschubes haben sich in der aktuellen S2k-Leitlinie im Vergleich zur vorherigen S2e-Leitlinie nicht verändert. Zur Verkürzung der Schubdauer und Milderung der Schubsymptomatik werden weiterhin intravenöse Glukokortikoide empfohlen. Therapiestandard zur akuten Schubbehandlung ist der Einsatz von hoch dosiertem intravenösen Methylprednisolon über drei bis fünf Tage. Wenn Patienten auf Glukokortikoide nur unzureichend ansprechen oder eine hoch dosierte Glukokortikoid-Therapie patientenindividuell nicht möglich ist, wird als Eskalation der Schubtherapie die Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) als gängige Praxis akzeptiert, obwohl diesbezüglich keine Belege durch klinische Studien vorliegen (Hemmer et al. 2023).

Symptombezogene Therapie

Ziel der symptombezogenen Therapie ist die Verbesserung der MS-bedingten körperlichen und geistigen Einschränkungen, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen (Henze et al. 2006). Zu diesem Zweck kommen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Maßnahmen zur Anwendung. Arzneimittel zur symptomatischen Therapie und Rehabilitationsmaßnahmen haben zwar keinen Einfluss auf die Erkrankungs- und Behinderungsprogression, sie verbessern jedoch die Teilhabe an sozialen Aktivitäten und tragen damit zur Erhaltung der Lebensqualität bei (Kesselring und Beer 2005). In der aktuellen S2k-Leitlinie wird die regelmäßige Abfrage der vorhandenen Symptomatik anhand einer standardisierten Checkliste empfohlen, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten (Hemmer et al. 2023). Zu den häufigsten MS-Symptomen zählen Gangstörungen, Spastik, Ataxie und Tremor, Fatigue, Blasenfunktionsstörungen und Depressionen (Henze et al. 2006).

Fampridin (Fampyra®) ist zur Behandlung von erwachsenen MS-Patienten mit Gehbeeinträchtigung (EDSS 4–7) indiziert, die nach einem Anfangstherapieversuch über zwei bis vier Wochen eine Therapieresponse aufzeigen (Rote Liste 2020b). In den 1970er-Jahren wurde Fampridin in den USA zunächst als Vogelgift unter dem Handelsnamen Avitrol® zugelassen (Besser 1976). Die Zulassung von Fampyra® erforderte mehrere Anläufe. Der erste Zulassungsantrag wurde von der Europäischen Kommission im Januar 2011 aufgrund einer negativen Empfehlung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) abgelehnt. Im Juli 2011 wurde Fampyra® dann im Rahmen einer bedingten Zulassung unter Auflagen von der Europäischen Kommission zugelassen (EMA 2011, 2017b). Die bedingte Zulassung wurde schließlich im Mai 2017 in eine uneingeschränkte Zulassung überführt, als der pharmazeutische Unternehmer Biogen die erforderlichen zusätzlichen Langzeitstudien, u. a. aus der ENHANCE-Studie, vorlegte (EMA 2017b).

Das oromukosale Spray Sativex® (Nabiximols) ist als Zusatztherapie zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit MS-bedingter mittelschwerer bis schwerer Spastik zugelassen, die unzureichend auf eine alternative antispastische Therapie ansprechen und in einem ersten Therapieversuch ein klinisch relevantes Ansprechen zeigen (Rote Liste 2020d).

Zur Behandlung der MS-bedingten Spastizität sind außerdem verschiedene Antispastika wie Baclofen (Lioresal® und Generika) und Tizanidin (Sirdalud® und Generika) zugelas-

sen, die als Ergänzung zu einer regelmäßigen physiotherapeutischen Behandlung eingesetzt werden können (Hemmer et al. 2023). Darüber hinaus kann Dantrolen (Dantamacrin[®]), das zur symptomatischen Behandlung der Spastik unterschiedlicher Ätiologien zugelassen ist, zur Anwendung kommen (Rote Liste 2016).

Botulinumtoxin Typ A (Botox[®], Dysport[®] und Xeomin[®]) ist zur Behandlung verschiedener neurologischer Störungen mit Spastik indiziert (Rote Liste 2022b, 2022c, 2022d). Die Präparate Botox[®] und Dysport[®] sind außerdem zur Therapie der MS-bedingten Harninkontinenz zugelassen (Rote Liste 2022b, 2022c).

Nicht medikamentöse Verfahren zur medizinischen Rehabilitation der unterschiedlichen Symptome sind z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und psychologische Interventionen (Toosy et al. 2014).

Off-Label-Use

Rituximab (Mabthera[®] und Biosimilars) ist für die Therapie der MS nicht zugelassen, wird jedoch weltweit seit Jahren off-label bei RRMS und PPMS eingesetzt (Laurson-Doube et al. 2021). In Deutschland kann ein Arzneimittel grundsätzlich nur dann zulasten der GKV verordnet werden, wenn es innerhalb des Indikationsgebiets eingesetzt wird, für das ein pharmazeutisches Unternehmen die arzneimittelrechtliche Zulassung bei der zuständigen Behörde erwirkt hat (G-BA 2022d). Die zulassungsüberschreitende Anwendung eines in Deutschland zugelassenen Arzneimittels (Off-Label-Use) ist aufgrund der ärztlichen Therapiefreiheit arzneimittelrechtlich zwar möglich, geht jedoch für den verordnenden Arzt mit Unsicherheiten in Bezug auf die Haftung und die Kostenübernahme durch die GKV einher (Janzen und Ludwig 2012; G-BA 2022d).

Ein Off-Label-Use ist nur in Einzelfällen eine GKV-Leistung. Eine Off-Label-Verordnung kann genehmigungsfrei zulasten der GKV erfolgen, wenn das Arzneimittel entweder in einer klinischen Studie nach § 35c Abs. 2 SGB V zum Einsatz kommt oder es nach einer positiven Bewertung durch eine Expertengruppe sowie der Zustimmung zur Haftungsübernahme durch den pharmazeutischen Unternehmer in Teil a der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gelistet ist (G-BA 2022d, 2022b). Ist der Off-Label-Use nicht explizit in Anlage VI der AM-RL geregelt, müssen nach einem Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 19. März 2002 die folgenden Bedingungen erfüllt sein, damit eine GKV-Leistungspflicht besteht (Walter et al. 2020; G-BA 2022b):

- Es handelt sich um die Behandlung einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung,
- für die es keine Therapiealternativen gibt und
- bei der durch den Off-Label-Use mit dem entsprechenden Arzneimittel aufgrund der vorliegenden Daten (beispielsweise durch eine klinische Phase-III-Studie) Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht.

Um nachträgliche Regresse zu vermeiden, wird in diesen Fällen vorab ein Antrag auf Kostenübernahme empfohlen (Dierks 2019). Darüber hinaus hat vor einem Off-Label-Use eine umfassende Patientenaufklärung durch den behandelnden Arzt zu erfolgen. So ist der Patient insbesondere über die fehlende Zulassung im Anwendungsgebiet sowie möglicherweise verfügbare Therapiealternativen und im Vergleich dazu bestehende Risiken zu informieren (Janzen und Ludwig 2012). Weiter muss der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein arzneimittelrechtlicher Haftungsanspruch gegen den Hersteller außerhalb des zugelassenen Indikationsgebiets nicht geltend gemacht werden kann (Dierks 2019). Da die Herstellerhaftung im Falle des Off-Label-Use nicht greift, sind die verschreibenden Ärzte für gesundheitliche Schäden voll haftbar.

Pharmakologische Wirkungsmechanismen

Bei den zur MS-Behandlung eingesetzten Arzneimitteln handelt es sich um eine pharmakologisch heterogene Gruppe mit unterschiedlichsten Wirkungsmechanismen, die häufig noch nicht vollumfänglich aufgeklärt sind (Thompson et al. 2018b). Im Folgenden werden die pharmakologischen Wirkungsprinzipien der relevanten MS-Arzneimittel erläutert.

Therapeutische Lymphopenie

Den Wirkstoffen Alemtuzumab, Cladribin und Mitoxantron sowie den Wirkstoffgruppen der anti-cluster-of-differentiation(CD)20-Antikörper und der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren ist gemeinsam, dass durch den Mechanismus der B-Lymphozyten-Depletion oder der B-Lymphozyten-Sequestrierung vorübergehend eine therapeutische Lymphopenie induziert wird (Hemmer et al. 2023).

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet ist (Xia et al. 1993). Das membrangebundene Glykoprotein CD52 wird insbesondere auf der Zelloberfläche von B- und T-Lymphozyten exprimiert (Freedman et al. 2013). Natürliche Killerzellen, Monozyten und Makrophagen präsentie-

ren weniger CD52 (Rao et al. 2012). Durch die Induktion einer sowohl antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität als auch komplementvermittelten Zytolyse führt Alemtuzumab innerhalb weniger Minuten nach der Infusion zu einer Depletion von CD52-exprimierenden B- und T-Lymphozyten (Ruck et al. 2015). Der Depletion folgt eine Lymphozyten-Repopulation mit charakteristischem Muster, was zur Expression von Zytokinen mit weniger entzündlichem Charakter führt (Coles 2013). Aufgrund langanhaltender biologischer Effekte wird Alemtuzumab nicht als kontinuierliche Dauertherapie, sondern als gepulste Immunrekonstitutionstherapie über zeitlich begrenzte Therapiezyklen verabreicht. Dies führt zu einer anhaltenden Stabilisierung der Erkrankung ohne zusätzliche Immuntherapie (Sorensen und Sellebjerg 2019).

Cladribin (2-Chlordesoxyadenosin) ist ein synthetisches, chloriertes Purin-Nukleosid-Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosin (Beutler 1992). Die zelluläre Aufnahme erfolgt als Prodrug durch spezifische Nukleosid-Transporter (Leist und Weissert 2011). Cladribin wird intrazellulär unter Beteiligung der Desoxycytidinkinase (DCK) in seine aktive Wirkform 2-Chlordesoxyadenosin-5'-triphosphat (Cd-ATP) überführt (Warnke et al. 2010). Der Einbau des Nukleotidanalogs Cd-ATP in die Desoxyribonukleinsäure induziert den apoptotischen Zelltod (Carson et al. 1980). Cd-ATP wird bevorzugt in Lymphozyten angereichert, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen eine vermehrte DCK-Expression aufweisen (Kawasaki et al. 1993; Leist und Weissert 2011). In der Folge wird eine selektive und reversible Lymphozyten-Depletion hervorgerufen (Baker et al. 2017). Die Verabreichung von Cladribin erfolgt in den ersten beiden Behandlungsjahren als gepulste Immunrekonstitutionstherapie über einen kurzen, maximal zehn Tage andauernden Behandlungszeitraum (Rote Liste 2021c). Aufgrund der langanhaltenden pharmakologischen Effekte ist laut Fachinformation im dritten und vierten Jahr nach der ersten Behandlung keine weitere Therapie vorgesehen (Rote Liste 2021c).

Mitoxantron ist ein zytotoxisches, immunsuppressives Arzneimittel der Anthrazyclin-Gruppe (Smith 1983; Marriott et al. 2010). Das synthetische Anthracendion reduziert die Lymphozyten-Proliferation durch Inhibition des DNA-Reparatur-Enzyms Topoisomerase II und durch DNA-Interkalation mit nachfolgender Induktion von DNA-Strangbrüchen (Marriott et al. 2010; Durr et al. 1983).

Anti-CD20-Antikörper richten sich selektiv gegen CD20-exprimierende B-Lymphozyten. CD20 ist ein Antigen, das auf der Zelloberfläche von über 95 % der B-Lymphozyten exprimiert wird (Stashenko et al. 1980). Zu den bei MS eingesetzten anti-CD20-

Antikörpern zählen der chimäre Antikörper Rituximab, der humanisierte Antikörper Ocrelizumab und der humane Antikörper Ofatumumab. Alle drei anti-CD20-Antikörper sind gegen je ein Epitop gerichtet, das innerhalb der großen extrazellulären Schleife von CD20 lokalisiert ist (Klein et al. 2013; Du et al. 2007). Ocrelizumab und Rituximab binden dabei an sich überlappende Epitope (Sellebjerg et al. 2020). Ofatumumab ist zusätzlich gegen ein Epitop gerichtet, das innerhalb der kleinen extrazellulären Schleife von CD20 lokalisiert ist (Klein et al. 2013). Durch die Bindung an CD20 werden mehrere immunvermittelte Mechanismen, einschließlich einer antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität und einer komplementabhängigen Zytotoxizität, die zu einer gezielten Depletion CD20-positiver B-Lymphozyten führen, aktiviert (Glennie et al. 2007; Gelfand et al. 2017). Da Stamm- und Plasmazellen kein CD20-Epitop aufweisen, bleibt die angeborene humorale Immunabwehr intakt (DiLillo et al. 2008).

S1PR-Modulatoren (S1PR: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) wirken an den Oberflächenrezeptoren S1PR (Cohan et al. 2020; Chaudhry et al. 2017), die zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Es existieren mindestens fünf Rezeptor-Subtypen (S1PR₁–S1PR₅) (Brinkmann 2007; Mao-Draayer et al. 2017). Die Behandlung der MS zielt auf eine Hemmung des S1PR₁ auf B-Lymphozyten ab, die in Abhängigkeit vom chemotaktischen Gradienten des bioaktiven Lipids Sphingosin-1-Phosphat (S1P), einem physiologischen Signalmolekül, aus den sekundären lymphatischen Organen in den Kreislauf rezirkulieren (Aoki et al. 2016). Zu den bei MS eingesetzten S1PR-Modulatoren zählen Fingolimod, Ozanimod, Siponimod und Ponesimod.

Fingolimod ist ein synthetisches Strukturanalogon von S1P, das in seiner aktiven Wirkform Fingolimod-Phosphat unspezifisch an alle Rezeptorsubtypen außer S1P₂ bindet (Gräler und Goetzl 2004). Durch Internalisierung des S1PR induziert es so eine intrazelluläre Rezeptor-Degradation (Hla und Brinkmann 2011), wodurch das chemotaktisch vermittelte Austrittssignal langfristig unterbunden wird (Cohan et al. 2020) und die B-Lymphozyten somit in den Lymphknoten sequestriert werden (Scott et al. 2016; Cohan et al. 2020). Folge ist eine reversible, periphere Lymphopenie (Chaudhry et al. 2017; Chun et al. 2021), durch die auch weniger autoreaktive B-Lymphozyten in das ZNS eindringen können (Cohan et al. 2020).

Ozanimod (Zeposia[®], EU-Zulassung 2020), Siponimod (Mayzent[®], EU-Zulassung 2020) und Ponesimod (Ponvory[®], EU-Zulassung 2021) sind S1PR-Modulatoren der zweiten Generation (Rote Liste 2020f, 2020c, 2021d). Die neue Wirkstoffgeneration zeichnet sich durch eine selektivere Wirkung an S1PR-Subtypen aus und wurde zur Reduktion

potenzieller kardialer Nebenwirkungen wie AV-Block oder Bradykardien entwickelt (Roy et al. 2021). Siponimod und Ozanimod binden dabei selektiv an S1PR₁ und S1PR₅ (Chaudhry et al. 2017), Ponesimod ist ein hochselektiver S1PR₁-Modulator (Baldin und Lugaresi 2020), der eine 650-fach höhere S1PR₁-Selektivität als das natürliche Substrat S1P aufweist (D'Ambrosio et al. 2016). Durch die Selektivität der S1PR-Modulatoren der zweiten Generation können schwerwiegende Nebenwirkungen, wie sie bei nicht selektiver Interaktion mit mehreren S1PR-Subtypen auftreten, vermieden werden (Chaudhry et al. 2017). Darüber hinaus weisen die S1PR-Modulatoren der zweiten Generation eine niedrigere Halbwertszeit als Fingolimod auf, wodurch sich die Anzahl der im Kreislauf zirkulierenden Lymphozyten schneller normalisiert und die Auswaschzeit bei einer Therapieunterbrechung kürzer ist (Roy et al. 2021; Mao-Draayer et al. 2017; Kolber et al. 2015).

Weitere Wirkungsmechanismen

Azathioprin ist ein unspezifisches Immunsuppressivum. Das Prodrug wird in den aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin biotransformiert (Heber und Imming 2015), einem Purin-Analogon, das im Rahmen der DNA-Biosynthese kompetitiv mit Purin-Basen um den Einbau in Nukleinsäuren konkurriert (Maschke 2003). Durch die Hemmung der Nukleinsäuresynthese wird die Proliferation und Aktivität insbesondere von T-Lymphozyten unterbunden (Rote Liste 2021a; Maschke 2003).

Zur Gruppe der Fumarate gehören die Wirkstoffe Dimethylfumarat und Diroximelfumarat. Diese erzielen durch den aktiven Metaboliten Monomethylfumarat über die Aktivierung des Nrf2-Transkriptionswegs (Nrf2: nuclear factor [erythroid-derived 2]-like) antioxidative, antientzündliche und neuroprotektive Effekte (Mills et al. 2018; Naismith et al. 2020).

Fampridin (Synonyme: 4-Aminopyrimidin, Dalfampridin) ist ein selektiver Kaliumkanal-inhibitor (Dunn und Blight 2011). Durch die Blockade des Kaliumausstroms wird die Repolarisation an der Zellmembran verlängert und das Aktionspotenzial verstärkt (Dunn und Blight 2011). Bei MS erleichtert Fampridin die Signaltransduktion demyelinisierter Nervenfasern, was zur Verbesserung der neurologischen Funktion führt (Judge und Bever 2006; Dunn und Blight 2011). Die Rate der Fampridin-Responder liegt Schätzungen zufolge jedoch bei weniger als 40 % der MS-Patienten (Behm und Morgan 2018).

Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptidgemisches. Es besteht aus einem festen molaren Verhältnis der vier natürlichen Aminosäuren L-Alanin, L-Glutaminsäure, L-Lysin und L-Tyrosin, die in einer variablen Sequenz zusammengesetzt sind (Rote Liste 2020a; Aharoni 2014; Lalive et al. 2011; Johnson et al. 2000). Die Zusammensetzung von Glatirameracetat weist strukturelle Ähnlichkeiten zum basischen Myelinprotein auf, das Bestandteil der Myelinscheide von Neuronen ist (Ziemssen und Schrepf 2007). Der genaue Wirkungsmechanismus der immunmodulatorischen Aktivität von Glatirameracetat ist derzeit noch unbekannt (Rote Liste 2020a). Es wird angenommen, dass es Lymphozyten-induzierte inflammatorische Aktivitäten vermindert und antientzündliche Prozesse anstößt (Aharoni 2014).

Rekombinante IFN- β -Präparate (IFN- β : Interferon-beta) werden von körpereigenen Interferonen der Klasse II abgeleitet. Diese sind als Signalproteine in die Regulation des Immunsystems involviert und weisen antivirale, immunmodulierende sowie antiproliferative Effekte auf (Khanna und Gerriets 2020). Der genaue Wirkungsmechanismus von rekombinanten IFN- β -Präparaten bei der MS ist bisher nicht vollständig aufgeklärt (Jakimovski et al. 2018). Die Behandlungseffekte werden insbesondere auf die Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs (JAK: Januskinase; STAT: signal transducers and activators of transcription) zurückgeführt, die eine Sekretion antiinflammatorischer Zytokine bewirken (Jakimovski et al. 2018). Neben der Verstärkung antientzündlicher Effekte wird auch eine gleichzeitige Abschwächung entzündungsfördernder Komponenten als Wirkursache diskutiert (Furber et al. 2017). Während rekombinantes IFN- β -1a strukturell identisch zu humanem, physiologisch gebildetem IFN- β ist, weist rekombinantes IFN- β -1b eine Cystein-Serin-Mutation in Position 17 auf und ist nicht glykosyliert (Runkel et al. 1998; Giovannoni et al. 2002). Aufgrund der strukturellen Unterschiede zwischen IFN- β -1b und IFN- β -1a im Hinblick auf ihre Aminosäuresequenz sind von IFN- β -1b größere Wirkstoffdosierungen erforderlich (Runkel et al. 1998). Im Vergleich zu IFN- β -1a ist die Behandlung mit IFN- β -1b überdies mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung neutralisierender Antikörper verbunden (Jakimovski et al. 2018).

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor, der seine pharmakologische Wirkung durch Bindung an die α 4-Untereinheit des α 4 β 1-Integrins und des α 4 β 7-Integrins erzielt (Khoy et al. 2020). Das α 4 β 1-Integrin-Heterodimer, auch als very late activating antigen-4 (VLA-4) bezeichnet, wird u. a. auf der Oberfläche von Monozyten und Lymphozyten exprimiert (Frenette und Wagner 1996; Khoy et al. 2020; Sheremata

et al. 2005) und spielt eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion und transendothelialen Migration von Lymphozyten in das ZNS (Sheremata et al. 2005; Cox et al. 2010). Natalizumab blockiert die Interaktion zwischen VLA-4 und seinem Liganden, dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1), das auf Endothelialzellen exprimiert wird (Khoy et al. 2020; Rote Liste 2020e). Infolgedessen werden die Anzahl der durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS einwandernden, autoreaktiven Lymphozyten reduziert und somit zentrale entzündliche Prozesse begrenzt (Rote Liste 2020e; Khoy et al. 2020; Miller et al. 2003).

Bei Nabiximols handelt es sich um ein Stoffgemisch, das im Fertigarzneimittel Sativex[®] enthalten ist und als Modulator des Endocannabinoid-Systems fungiert. Das Stoffgemisch beinhaltet die beiden arzneilich wirksamen Substanzen Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) in einem annähernden 1:1-Verhältnis (Patti et al. 2016; Wade et al. 2010). Da das antipsychotisch wirksame CBD die psychoaktive Wirkung von THC antagonisiert, weist das Präparat bei indikationsgerechter Anwendung weder eine Rauschwirkung noch eine Abhängigkeitsentwicklung auf (Russo und Guy 2006; Perez 2006).

Teriflunomid ist der aktive Hauptmetabolit von Leflunomid (Arava[®] und Generika), einem Immunsuppressivum, das seit 1999 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird (Warnke et al. 2013). Der Wirkstoff erzielt eine selektive und reversible Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem Schlüsselenzym der De-novo-Pyrimidin-Synthese. Durch die Enzym-Inhibition wird ein zytostatischer Effekt auf proliferierende T- und B-Lymphozyten ausgeübt (Gold und Wolinsky 2011).

Evidenz zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von DMTs vor der Zulassung

Die im Rahmen von Register- oder Routinedatenstudien erhobenen „Real-World-Daten“ können zwar Erkenntnisse zu seltenen Nebenwirkungen gewähren, zur Klärung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen sind sie jedoch aufgrund potenzieller Ergebnisverzerrungen nicht geeignet (Windeler et al. 2017). Randomisierte kontrollierte Studien (RCT: randomised controlled trials), die placebokontrolliert oder aktivkontrolliert durchgeführt werden, gelten daher als Goldstandard für die Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer medizinischen Intervention (Hariton und Locascio 2018). Sie bilden die Basis der Zulassung innovativer Arzneimittel.

Existiert bereits eine Standardtherapie, gelten placebokontrollierte Studien in Abhängigkeit von ihrer Dauer aus ethischer Sicht häufig als problematisch und ermöglichen darüber hinaus keinen Vergleich der Wirksamkeit zwischen einer neuen und einer bestehenden Substanz. Gerardi et al. stellten jedoch in einem Review fest, dass zwei Drittel aller Phase-III-Studien, die als Grundlage für die Zulassung von DMTs bis 2017 herangezogen worden waren, lediglich gegenüber Placebo verglichen hatten. Die Autoren kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass in einem Großteil der Zulassungsstudien die jährliche Schubrate als primärer Endpunkt untersucht worden war, wodurch ein Mangel an aussagekräftigen Daten über die Wirksamkeit der DMTs auf das Fortschreiten der Behinderung entstanden ist (Gerardi et al. 2018). In einem Review der bis Februar 2019 publizierten zulassungsrelevanten Phase-III-Studien zu DMTs von Gehr et al. zeigten sich hinsichtlich der Aussagekraft der Studienergebnisse zudem Defizite durch eine zu kurze Studiendauer (im Durchschnitt zwei Jahre) sowie eine unzureichende Berücksichtigung patientenbezogener Endpunkte (PROM: patient reported outcome measure). PROMs werden im Allgemeinen eingesetzt, um den subjektiv wahrgenommenen gesundheitlichen Zustand des Patienten im Behandlungsverlauf oder nach der Behandlung messbar und vergleichbar zu machen (Johnston et al. 2019).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über alle bis Februar 2019 publizierten randomisiert-kontrollierten pivotalen Phase-III-Studien zu DMTs, die von Gehr et al. im Rahmen eines systematischen Reviews aufgeführt wurden, sowie ergänzend dazu alle weiteren im oben genannten Review nicht erfassten Studien zu den bis Ende 2021 zugelassenen Präparaten, die in den European Public Assessment Reports (EPAR) der EMA veröffentlicht wurden.

Tabelle 4: Pivotal randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studien zu DMTs
Darstellung in Anlehnung an Gehr et al. (2019) und EMA (2022)

Wirkstoff (Handelsname)	Studien-Akronym (Autor der Publikation)	Kontrollintervention	primärer Endpunkt
Azathioprin (Imurek® und Generika)	Es wurde keine Phase-III-Studie im Indikationsgebiet MS durchgeführt.		
Cladribin (Mavenclad®)	CLARITY (Giovannoni et al. 2010)	Placebo	annualisierte Schubrate

Wirkstoff (Handelsname)	Studien-Akronym (Autor der Publikation)	Kontrollintervention	primärer Endpunkt
Cladribin (Mavenclad®)	ORACLE-MS (Leist et al. 2014)	Placebo	kumulative Wahr- scheinlichkeit der Kon- version zur CDMS
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	DEFINE (Gold et al. 2012)	Placebo	annualisierte Schubrate
	CONFIRM (Fox et al. 2012)	- Placebo - (Glatirameracetat ¹)	annualisierte Schubrate
Diroximelfumarat (Vumerity®)	EVOLVE-MS-2 (Naismith et al. 2020)	Dimethylfumarat	mittlere Anzahl der Tage mit einem IGISIS-Score ≥ 2
Fingolimod (Gilenya®)	FREEDOMS (Kappos et al. 2010)	Placebo	annualisierte Schubrate
	FREEDOMS II (Calabresi et al. 2014b)	Placebo	annualisierte Schubrate
	TRANSFORMS (Cohen et al. 2010)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate
	INFORMS (Lublin et al. 2016)	Placebo	Patientenanteil mit bestätigter Behinde- rungsprogression nach 12 Wochen
Siponimod (Mayzent®)	EXPAND (Kappos et al. 2018)	Placebo	Patientenanteil mit bestätigter Behinde- rungsprogression zur 12. Woche
Ozanimod (Zeposia®)	SUNBEAM (Comi et al. 2019)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate
	RADIANCE (Cohen et al. 2019)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate
Ponesimod (Ponvory®)	OPTIMUM (Kappos et al. 2021)	Teriflunomid	annualisierte Schubrate
Glatirameracetat (Copaxone®)	CMSSG (Johnson et al. 1995)	Placebo	mittlere Schubrate

¹ Das Studiendesign wurde nicht als Überlegenheitsstudie gegenüber einem aktiven Komparator angelegt.

Wirkstoff (Handelsname)	Studien-Akronym (Autor der Publikation)	Kontrollintervention	primärer Endpunkt
Glatirameracetat (Copaxone®)	PreCISe (Comi et al. 2009)	Placebo	Reduktion der Zeit bis zur Konversion in eine CDMS
	GALA (Khan et al. 2013)	Placebo	annualisierte Schubrate
Alemtuzumab (Lemtrada®)	CARE-MS-I (Cohen et al. 2012)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate sowie Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (co-primärer Endpunkt)
	CARE-MS-II (Coles et al. 2012)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate sowie Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (co-primärer Endpunkt)
Natalizumab (Tysabri®)	AFFIRM (Polman et al. 2006)	Placebo	annualisierte Schubrate
	ASCEND (Kapoor et al. 2018)	Placebo	Patientenanteil mit anhaltender Behinderungsprogression
Ocrelizumab (Ocrevus®)	ORATORIO (Montalban et al. 2017)	Placebo	Patientenanteil mit Behinderungsprogression zur 12. Woche
	OPERA I (Hauser et al. 2017)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate
	OPERA II (Hauser et al. 2017)	IFN-β-1a	annualisierte Schubrate
Ofatumumab (Kesimpta®)	ASKLEPIOS I (Hauser et al. 2020)	Teriflunomid	annualisierte Schubrate
	ASKLEPIOS II (Hauser et al. 2020)	Teriflunomid	annualisierte Schubrate
IFN-β-1b s.c. (Betaferon® und Extavia®)	MSSG (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993)	Placebo	annualisierte Schubrate

Wirkstoff (Handelsname)	Studien-Akronym (Autor der Publikation)	Kontrollintervention	primärer Endpunkt
IFN-β-1b s.c. (Betaferon® und Extavia®)	BENEFIT (Kappos et al. 2006)	Placebo	kumulative Wahr- scheinlichkeit der Kon- version zur CDMS
	BEYOND (O'Connor et al. 2009)	Glatirameracetat	Schubrisiko
IFN-β-1a i.m. (Avonex®)	MSCRG (Jacobs et al. 1996)	Placebo	Patientenanteil mit bestätigter Krankheits- progression nach 104 Wochen
	CHAMPS (Galetta 2001)	Placebo	kumulative Wahr- scheinlichkeit der CDMS-Entwicklung nach drei Jahren
IFN-β-1a s.c. (Rebif®)	PRISMS (Ebers 1998)	Placebo	annualisierte Schubrate
	REFLEX (Comi et al. 2012)	Placebo	Zeit bis zur MS- Diagnose nach den McDonald-Kriterien 2005
	REGARD (Mikol et al. 2008)	Glatirameracetat	annualisierte Schubrate
PEG-IFN-β-1a (Plegridy®)	ADVANCE (Calabresi et al. 2014a)	Placebo	annualisierte Schubrate
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal® MS)	MIMS (Hartung et al. 2002)	Placebo	schubfreier Patientenanteil
Natalizumab (Tysabri®)	AFFIRM (Polman et al. 2006)	Placebo	annualisierte Schubrate
	ASCEND (Kapoor et al. 2018)	Placebo	Patientenanteil mit anhaltender Behinde- rungsprogression

Wirkstoff (Handelsname)	Studien-Akronym (Autor der Publikation)	Kontrollintervention	primärer Endpunkt
Teriflunomid (Aubagio®)	TOWER (Confavreux et al. 2014)	Placebo	annualisierte Schubrate
	TEMSO (O'Connor et al. 2011)	Placebo	annualisierte Schubrate
	TENERE (Vermersch et al. 2014)	IFN-β-1a	Zeit bis zum Therapie- versagen, definiert als bestätigtes Schuber- eignis oder permanen- ter Behandlungsab- bruch
	TOPIC (Miller et al. 2014)	Placebo	Reduktion des Risikos der Entwicklung einer CDMS
	TERIKIDS (Chitnis et al. 2021)	Placebo	Zeit bis zum ersten Schubereignis

CDMS = clinically definite multiple sclerosis, IFN = Interferon, IIGISIS = Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Aus der Zusammenstellung wird ersichtlich, dass die DMT-Zulassungen ab 2017 vermehrt auf Phase-III-Studien mit aktivem Komparator beruhen.

Im Gegensatz zu den in **Tabelle 4** aufgeführten Studien handelt es sich bei den veröffentlichten klinischen Studien zum Einsatz von Rituximab zur MS-Behandlung nicht um Zulassungsstudien, da bisher weder der pharmazeutische Hersteller des Originators Mabthera®, noch die pharmazeutischen Hersteller der Rituximab-Biosimilars Rixathon®, Ruxience® und Truxima® bisher einen Antrag auf Marktzulassung für die Indikation MS gestellt haben.

Die Wirksamkeit von Rituximab bei RRMS wurde von Hauser et al. (2008) zunächst in der 2:1-randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie HERMES evaluiert. Die Probanden erhielten am ersten Tag und 15. Tag entweder 1.000 mg Rituximab oder Placebo als Infusion. Eingeschlossen wurden 104 RRMS-Patienten im Alter von 18–55 Jahren mit einem EDSS ≤ 5 und mindestens einem Schubereignis innerhalb von zwölf Monaten vor Studienbeginn. Der primäre Endpunkt war die totale Anzahl an Gadolinium-verstärkten Läsionen im MRT in den Wochen 12, 16, 20 und 24. Er fiel in der Rituximab-Gruppe signifikant geringer aus als in der Placebo-Gruppe (Hauser et al. 2008).

In der Phase-II-Studie OLYMPUS untersuchten Hawker et al. (2009) die Effekte von Rituximab bei PPMS. Eingeschlossen wurden 439 PPMS-Patienten, die innerhalb von zwei Jahren in einem 2:1-Verhältnis alle sechs Monate eine Infusion mit 1.000 mg Rituximab oder Placebo erhielten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression. Diesbezüglich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch wurde in der Subgruppe der Patienten, die jünger als 51 Jahre waren, die Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Rituximab signifikant verlängert (Hawker et al. 2009).

In der randomisiert-aktivkontrollierten Phase-III-Studie RIFUND untersuchten Svenningsson et al. (2022) die Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab im Vergleich zu Dimethylfumarat an 200 RRMS-Patienten im Alter von 18–55 Jahren, die zuvor entweder unbehandelt waren oder eine Therapie mit IFN- β -1a oder Glatirameracetat erhalten hatten. Die Studienteilnehmer erhielten entweder 240 mg Dimethylfumarat zweimal täglich oder Rituximab i.v. in einer Dosierung von initial 1.000 mg, gefolgt von 500 mg alle sechs Monate. Der primäre Endpunkt, definiert als Patientenanteil mit mindestens einem Schubereignis im Beobachtungszeitraum, ist bei 3 % der Patienten in der Rituximab-Gruppe und 16 % derer in der Dimethylfumarat-Gruppe aufgetreten (statistische Signifikanz erreicht) (Svenningsson et al. 2022).

Erkenntnisse zur Sicherheit der DMTs nach der Zulassung

Die Erkenntnisse zur Sicherheit von Arzneimitteln zum Zeitpunkt ihrer Zulassung sind limitiert. Zwar wird innerhalb der zur Zulassung führenden klinischen Studien im Rahmen von RCTs eine systematische Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen vorgenommen, allerdings werden seltene Nebenwirkungen und Langzeittherapiefolgen aufgrund beschränkter Fallzahlen und der begrenzten Studiendauer häufig nicht identifiziert (Glaeske 2012; Singh und Loke 2012). Nach der Zulassung im Rahmen der Pharmakovigilanz bekannt gewordene Nebenwirkungen und daraufhin abgeleitete Maßnahmen werden durch Sicherheitssignale wie Rote-Hand-Briefe veröffentlicht.

Rote-Hand-Briefe

Rote-Hand-Briefe sind ein Instrument zur Information von Ärzten und Apothekern über Nebenwirkungen und Risiken eines Arzneimittels, die erst nach Markteintritt bekannt geworden sind. Die Briefe werden in Abstimmung mit der entsprechend für das Präparat zuständigen Bundesoberbehörde vom pharmazeutischen Unternehmer versendet. Themen der Rote-Hand-Briefe sind beispielsweise das Auftreten bislang unbekannter

schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine Veränderung der zugelassenen Indikationsgebiete (BfArM 2023c). Die Inhalte der Rote-Hand-Briefe betreffen bei den DMTs überwiegend das Risiko für schwerwiegende Leberschäden sowie das mit der Behandlung einiger DMTs verbundene Risiko für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

Bei der PML handelt es sich um eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation bei immunsupprimierten Patienten, die durch eine Reaktivierung des JCV verursacht wird (Grebenciucova und Berger 2018). Das JCV gehört zur Gruppe der Polyomaviren, mit dem schätzungsweise mindestens 50 % der Erwachsenen infiziert sind (Warnke et al. 2016). Das Leitsymptom der PML ist die Demyelinisierung. Die PML ist potenziell tödlich und lässt sich von einem MS-Schub unter Anwendung von Serologie und MRT-Technik unterscheiden (Glaeske und Ludwig 2017).

Für fünf DMTs zur Immuntherapie der MS wurden nach Markteintritt insgesamt 17 Rote-Hand-Briefe veröffentlicht. Spitzenreiter mit bisher neun Rote-Hand-Briefen ist der Wirkstoff Fingolimod. In **Tabelle 5** werden die Inhalte der Rote-Hand-Briefe der DMTs dargestellt.

Tabelle 5: Rote-Hand-Briefe für DMTs zur Immuntherapie der MS
Darstellung nach BfArM (2022c); PEI (2022)

Wirkstoff (Handelsname)	Anzahl	Themen
Alemtuzumab (Lemtrada®)	2	- 1 × Einschränkung der Indikation - 1 × kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Leberschädigung und hämophagozytische Lymphohistiozytose
Cladribin (Mavenclad®)	1	- 1 × Risiko schwerwiegender Leberschäden
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	3	- 3 × PML-Risiko
Fingolimod (Gilenya®)	9	- 1 × PML-Risiko - 1 × Auswirkungen auf das Immunsystem - 1 × Arzneimittel-induzierte Leberschäden - 1 × kardiovaskuläre Überwachung - 3 × Kontraindikation bezüglich kardialer Erkrankungen - 1 × hämophagozytisches Syndrom - 1 × Kontraindikationen bei Einnahme während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter
Natalizumab (Tysabri®)	2	- 2 × PML-Risiko

PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie

Anwendungsrückstufung oder Marktrücknahme aufgrund von Sicherheitsbedenken

Von den im Zeitraum von 1995 bis 2021 insgesamt 21 zugelassenen Arzneimitteln zur MS-Behandlung hat sich der therapeutische Stellenwert einzelner Wirkstoffe im Zeitverlauf geändert. Alemtuzumab wurde in der Anwendung zurückgestuft, Daclizumab ist inzwischen nicht mehr zugelassen und auch die beiden Arzneistoffe Azathioprin und Mitoxantron haben mittlerweile an Bedeutung verloren.

Das Immunsuppressivum Azathioprin wurde im Jahre 2000 unter dem Handelsnamen Imurek® zur Behandlung von RRMS-Patienten zugelassen, bei denen der Einsatz von IFN- β -Präparaten nicht möglich ist oder bei denen unter der bisherigen Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erzielt wurde (Rote Liste 2021a). Bereits seit den 1980er-Jahren erfolgte der Einsatz von Azathioprin zur MS-Therapie off-label (arznei-telegramm 2001). Zum aktuellen Zeitpunkt wird Azathioprin aufgrund des zugelassenen Indikationsgebiets und der unzureichenden Evidenz jedoch nur noch als Reservemittel eingestuft und nimmt in der Verordnungspraxis eine untergeordnete Rolle ein (Schmidt 2010; Hemmer et al. 2023).

Das Zytostatikum Mitoxantron hat aufgrund einer bestehenden Kumulativdosis-abhängigen Kardiotoxizität und des Risikos für Leukämien mittlerweile ebenfalls nur noch einen geringen Stellenwert in der MS-Therapie (Kingwell et al. 2010). Mitoxantron wurde im Dezember 2002 unter dem Handelsnamen Ralenova® zur Behandlung der aktiven SPMS oder PPMS bei Versagen der Vortherapie zugelassen (Pette und Hartung 2003). Derzeit umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet des Wirkstoffs nur noch den Einsatz bei hochaktiver RMS mit schnell voranschreitender Behinderungsprogression als Mittel der letzten Reserve mangels alternativer Therapieoptionen (Rote Liste 2019). In der aktualisierten S2k-Leitlinie wird der Wirkstoff Mitoxantron seit März 2023 gar nicht mehr zur MS-Therapie empfohlen (Hemmer et al. 2023).

Auch die Anwendung des 2013 zur MS-Behandlung zugelassenen anti-CD52-Antikörpers Alemtuzumab wurde stark eingeschränkt. Während die Zulassung initial zunächst die Erstlinientherapie der aktiven RRMS umfasste, wurde die Anwendung aufgrund von Behandlungsrisiken wie kardiovaskulären Nebenwirkungen und potenziell tödlichen immunvermittelten Krankheiten (z. B. autoimmune Hepatitis) im Jahr 2020 auf die Zweitlinientherapie der hochaktiven RRMS sowie die Behandlung von Patienten mit rasch fortschreitender RRMS begrenzt (EMA 2020).

Der im August 2016 zur Behandlung der RMS bei Erwachsenen zugelassene monoklonale Antikörper Daclizumab (Zinbryta®) wurde nach nur eineinhalb Jahren wieder vom Markt genommen. Bereits Ende des Jahres 2017 schränkte die EMA das Indikationsgebiet von Zinbryta® aufgrund der Risiken für schwere immunvermittelte Leberschädigungen stark ein. Fortan war der Einsatz von Daclizumab lediglich als Drittlinientherapeutikum bei Patienten möglich, die unzureichend auf mindestens zwei andere DMTs angesprochen hatten, und bei denen eine Behandlung mit anderen DMTs kontraindiziert oder ungeeignet war (EMA 2017a). Bereits eineinhalb Jahre nach der Markteinführung und noch vor der entsprechenden Empfehlung durch die EMA verzichtete das pharmazeutische Unternehmen Biogen schließlich freiwillig auf die Zulassung von Zinbryta®, da Fälle schwerer immunvermittelter Enzephalitis und Meningoenzephalitis aufgetreten waren (EMA 2018; Biogen 2018). Die Zulassung des Präparats ruht seit dem 27. März 2018 (Biogen 2018).

2.3 Public-Health-Relevanz der MS und Kosten

Zusätzlich zu den erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität durch die MS-Symptomatik, die die Betroffenen erfahren, ist die Erkrankung auch von hoher Versorgungsrelevanz und mit hohen Ausgaben des Gesundheitssystems verbunden. Die Gesamtkosten pro Patient und Jahr wurden in einer retrospektiven Studie je nach Schweregrad der Behinderung auf eine Summe von 28.200 € bis 62.700 € geschätzt (Flachenecker et al. 2017). Ausgehend von 223.748 gesetzlich versicherten MS-Patienten ergibt sich für die Versorgung von MS-Patienten damit eine jährliche Ausgabenrange von ca. 6,31 Mrd. € bis 14,03 Mrd. € (Holstiege et al. 2017). Allein für DMTs zur medikamentösen Behandlung der MS wurden in der GKV im Jahr 2019 insgesamt 1,75 Mrd. € ausgegeben (Seifert und Stangel 2020).

Angesichts der hohen Krankheitskosten wurde die MS bereits im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) von 2009 bis 2020 in der Gruppe der 80 kostenintensiven Krankheiten geführt. Ab 2021 wurde im RSA ein Vollmodell, das nicht nur 80, sondern alle Krankheiten berücksichtigt, eingeführt.

Im Folgenden werden gesundheitsökonomische Aspekte der MS-Arzneimitteltherapie dargestellt. Dazu wird auf die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung eingegangen, welche die Grundlage für die Preisfestsetzung von innovativen Arzneimitteln bilden. Weiterhin werden etwaige aus der Nutzenbewertung resultierenden Preisreduktionen und die Jahrestherapiekosten der DMTs bei MS dargestellt.

Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung

Seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) müssen erstattungsfähige, verschreibungspflichtige Arzneimittel, die ab dem 1. Januar 2011 auf den Markt gekommen sind, das Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, auch AMNOG-Verfahren genannt, durchlaufen (Bundesgesetzblatt 2010). Dazu hat der pharmazeutische Hersteller zum Markteintritt des Arzneimittels ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einzureichen (IQWiG 2022). Das Dossier wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zumeist innerhalb von drei Monaten wissenschaftlich bewertet (Ruof et al. 2014).

Im Allgemeinen ist die Durchführung einer Bewertung erforderlich, wenn ein neues Arzneimittel entweder erstmalig auf den Markt gekommen ist oder eine Indikationserweiterung erfahren hat (IQWiG 2022). Ziel der Dossierbewertung ist die Beantwortung der Fragestellung, ob das neue Arzneimittel für die Patienten einen größeren Nutzen hat als die aktuelle Standardtherapie (IQWiG 2022). Im Bewertungsprozess werden patientenrelevante Endpunkte unter Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der jeweils zugelassenen Indikation im Vergleich zu denen unter aktuellem Therapiestandard, der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), evaluiert (Mueller und Kirch 2012). Die zVT wird vom G-BA festgelegt und kann neben einer Arzneimittelanwendung auch nicht medikamentöse Behandlungsformen, wie physiotherapeutische Maßnahmen oder chirurgische Eingriffe, umfassen. Wird vom G-BA eine Arzneimittelanwendung mit mehreren Wirkstoffalternativen definiert, kann der pharmazeutische Unternehmer auswählen, gegenüber welchem Wirkstoff der Vergleich in der jeweiligen Patientengruppe durchgeführt wird. Auf Basis der Dossierbewertung entscheidet der G-BA schließlich über den Zusatznutzen des Arzneimittels (Ruof et al. 2014). Das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT wird anhand qualitativer Kriterien innerhalb der Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“, „gering“, „nicht quantifizierbar“, „nicht belegt“ und „geringerer Nutzen“ quantifiziert (Mueller und Kirch 2012). Weiterhin wird die Wahrscheinlichkeit des quantifizierten Zusatznutzens anhand der Qualität und Aussagekraft der zugrunde liegenden Studiendaten in die Gruppe „Beleg“, „Hinweis“ oder „Anhaltspunkt“ kategorisiert (G-BA 2022g).

Das Ergebnis des AMNOG-Verfahrens ist maßgebend für den Abgabepreis des Arzneimittels. Ergibt das Bewertungsverfahren keinen Zusatznutzen und kann das Arzneimittel keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden, wird zwölf Monate nach Markteingang des Arzneimittels ein Erstattungsbetrag verhandelt, der die Kosten der Ver-

gleichstherapie nicht übersteigen darf (Erdmann et al. 2021). Seit Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (GKV-FinStG) im November 2022 gilt die Preisbeschränkung auch für Arzneimittel mit geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen (Bundestag 2022). Angesichts steigender Arzneimittelausgaben in der GKV kommt der Berücksichtigung des therapeutischen Nutzens bei der Preisfestsetzung somit eine große Bedeutung zu (Vokinger 2021).

Das Verfahren wurde Stand März 2023 für acht DMTs sowie für die zur symptombezogenen MS-Therapie zugelassenen Arzneimittel Fampridin (Fampyra[®]) und Nabiximols (Sativex[®]) durchgeführt (G-BA 2022c). Bei den DMTs hat der G-BA bislang nur für Patienten-Subpopulationen im Rahmen der Bewertungsverfahren der Wirkstoffe Fingolimod, Ocrelizumab, Ozanimod und Ponesimod einen Zusatznutzen festgestellt. Für Teriflunomid, Dimethylfumarat, Cladribin und Siponimod konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden (G-BA 2022c). Einer der häufigsten Gründe für einen nicht anerkannten Zusatznutzen ist die Tatsache, dass in den vorgelegten zulassungsrelevanten klinischen Studien eine Placebokontrolle und damit kein direkter Vergleich mit der vom G-BA definierten zVT erfolgt war (Gerardi et al. 2018).

Für die Wirkstoffe IFN- β -1a, IFN- β -1b, Glatirameracetat und Natalizumab wurden bisher keine Nutzenbewertungen durchgeführt, da diese Arzneimittel vor der Einführung des AMNOG-Verfahrens zugelassen worden waren. Die fehlende Nutzenbewertung von Bestandsmarktarzneimitteln wird als eine der Schwächen des Verfahrens gesehen (Windt et al. 2014).

Bei Alemtuzumab und Ofatumumab handelt es sich um bekannte Wirkstoffe, die bereits in einem anderen Indikationsgebiet eingesetzt und aus diesem Grund nach der Verfahrensordnung des G-BA für die neue Indikation MS keiner weiteren Bewertung unterzogen werden (Fricke und Schwabe 2014). Alemtuzumab wurde ab 2001 durch Sanofi-Aventis unter dem Handelsnamen MabCampath[®] als Orphan-Arzneimittel zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ vertrieben und Mitte des Jahres 2012 aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen (EMA 2012). Ende 2013 wurde der Wirkstoff dann unter dem Handelsnamen Lemtrada[®] für die neue Indikation MS auf den Markt gebracht, ohne anschließend eine Nutzenbewertung durchlaufen zu haben (EMA 2019a; Glaeske et al. 2022).

Gleiches gilt für den Wirkstoff Ofatumumab, der ab 2010 unter dem Handelsnamen Arzerra[®] für die Indikation CLL vertrieben wurde (EMA 2019b). Der Hersteller Novartis

hatte Arzerra® aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen und vermarktet Ofatumumab seit Anfang 2021 unter dem Handelsnamen Kesimpta® zu einem deutlich höheren Preis für die Indikation MS, ohne dass eine frühe Nutzenbewertung und etwaige Preisverhandlungen erforderlich waren (EMA 2019b; Glaeske et al. 2022). Das Fehlen der Nutzenbewertung für bekannte Wirkstoffe mit neuer Indikation wird als weitere methodische Schwäche des AMNOG-Verfahrens angesehen (Glaeske et al. 2022).

Das Nutzenbewertungsverfahren für Diroximelfumarat wurde aufgrund einer unklaren Rechtsgrundlage im Hinblick auf den Patentschutz am 16. Juni 2022 ausgesetzt (G-BA 2022f). Da diesbezüglich mit Datum vom 16. März 2023 ein Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) vorliegt, wird das Bewertungsverfahren wieder aufgenommen (EuGH 2023).

Bewertung der DMTs

Mit dem Urteil „Beleg für einen geringen Zusatznutzen“ hat der G-BA für Ocrelizumab in der Teilpopulation der erwachsenen RMS-Patienten mit aktiver Erkrankung ohne Vortherapie die beste Nutzenbewertung vergeben. Für die Wirkstoffe Ozanimod und Ponesimod konstatierte der G-BA noch einen „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ in jeweils einer Teilpopulation. Alle anderen Bewertungen fielen schlechter aus.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über alle bisher durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren für DMTs bis einschließlich März 2023.

Tabelle 6: Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung von DMTs gemäß § 35a SGB V Darstellung nach G-BA (2022c); Stand: März 2023

Wirkstoff (Handelsname)	Beschlussfassung	Indikation/Patientengruppe	zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	G-BA-Bewertung
Cladribin (Mavenclad®)	17. Mai 2018	Patientengruppe A therapienaive Patienten	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
		Patientengruppe B Patienten mit hochaktiver RRMS trotz Vortherapie mit DMTs	Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab <i>bei Vortherapie mit Basistherapeutikum:</i> anderes Basistherapeutikum (IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat)	Zusatznutzen nicht belegt

Wirkstoff (Handels- name)	Beschluss- fassung	Indikation/Patienten- gruppe	zweckmäßige Ver- gleichstherapie (zVT)	G-BA- Bewertung
Dimethyl- fumarat (Tecfidera®)	16. Oktober 2014	erwachsene RRMS- Patienten	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
Fingolimod (Gilenya®)	1. Oktober 2015	Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Hinweis für einen gerin- gen Zusatz- nutzen
	19. Mai 2016	Patientengruppe A Patienten mit hoch- aktiver RRMS, die unzureichend auf eine Vortherapie angespro- chen haben und für die eine Anpassung der Therapie in Betracht kommt	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
		Patientengruppe B Patienten mit hoch- aktiver RRMS, die un- zureichend auf eine Vortherapie angespro- chen haben und für die eine Therapie- eskalation infrage kommt	patientenindividuelle Therapie unter Be- rücksichtigung von Zulassung und Vor- therapie	Zusatznutzen nicht belegt
	20. Juni 2019	Patientengruppe A1 Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung mit mindestens einer DMT, für die eine Therapieeskalation angezeigt ist	Therapie nach ärztli- cher Maßgabe	Zusatznutzen nicht belegt
		Patientengruppe A2 Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit hochaktiver RRMS trotz Vorbehandlung mit mindestens einer DMT, für die ein Wechsel innerhalb der Basistherapeutika angezeigt ist	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Anhaltspunkt für einen nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen

Wirkstoff (Handels- name)	Beschluss- fassung	Indikation/Patienten- gruppe	zweckmäßige Ver- gleichstherapie (zVT)	G-BA- Bewertung
Fingolimod (Gilenya®)		Patientengruppe B1 therapienaive Patien- ten im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit zügig fort- schreitender, schwe- rer RRMS	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Anhaltspunkt für einen nicht quanti- fizierbaren Zusatznutzen
		Patientengruppe B2 Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit zügig fortschrei- tender, schwerer RRMS trotz immun- modulierender Thera- pie	Therapie nach ärzt- licher Maßgabe	Zusatznutzen nicht belegt
Ocrelizumab (Ocrevus®)	2. August 2018	Patientengruppe A therapienaive er- wachsene RMS-Pa- tienten mit aktiver Erkrankung	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Beleg für einen gerin- gen Zusatz- nutzen
		Patientengruppe B erwachsene RMS- Patienten mit aktiver Erkrankung trotz Vortherapie mit DMTs	Alemtuzumab, Fin- golimod oder Natalizumab <i>bei Vortherapie mit Basistherapeutikum:</i> anderes Basisthe- rapeutikum (IFN-β- 1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat)	Zusatznutzen nicht belegt
		Patientengruppe C erwachsene Patienten mit früher PPMS	Best-Supportive- Care (z. B. mit Rituximab im Off- Label-Use)	Anhaltspunkt für einen ge- ringen Zu- satznutzen
Ozanimod (Zeposia®)	7. Januar 2021	Patientengruppe A therapienaive er- wachsene Patienten mit aktiver RRMS sowie vortherapierte erwachsene RRMS- Patienten ohne hoch- aktiven Erkrankungs- verlauf	IFN-β-1a, IFN-β-1b, Glatirameracetat oder Ocrelizumab	Hinweis für einen gerin- gen Zusatz- nutzen

Wirkstoff (Handels- name)	Beschluss- fassung	Indikation/Patienten- gruppe	zweckmäßige Ver- gleichstherapie (zVT)	G-BA- Bewertung
Ozanimod (Zeposia®)		Patientengruppe B erwachsene RRMS- Patienten mit hochak- tiver Erkrankung trotz DMTs	Alemtuzumab, Fin- golimod oder Natalizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Ponesimod (Ponvory®)	19. Mai 2022	Patientengruppe A1 therapienaive er- wachsene RMS- Patienten oder vorbe- handelte erwachsene RMS-Patienten ohne hochaktiven Krank- heitsverlauf mit EDSS ≤ 3,5	IFN-β-1a, IFN-β-1b, Glatirameracetat, Teriflunomid oder Ocrelizumab	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
		Patientengruppe A2 therapienaive er- wachsene RMS- Patienten oder vorbe- handelte erwachsene RMS-Patienten ohne hochaktiven Krank- heitsverlauf mit EDSS > 3,5	IFN-β-1a, IFN-β-1b, Glatirameracetat, Teriflunomid oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
	2. Dezember 2021	Patientengruppe B vortherapierte er- wachsene RMS- Patienten mit hochak- tiver Erkrankung	Alemtuzumab, Fin- golimod oder Natalizumab	Zusatznutzen nicht belegt
Siponimod (Mayzent®)	20. August 2020	Patientengruppe A erwachsene SPMS- Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf und aufgesetzten Schüben	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Ocrelizumab	Zusatznutzen nicht belegt
		Patientengruppe B erwachsene SPMS- Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf ohne aufgesetzte Schübe	Best-Supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt

Wirkstoff (Handels- name)	Beschluss- fassung	Indikation/Patienten- gruppe	zweckmäßige Ver- gleichstherapie (zVT)	G-BA- Bewertung
Teriflu- nomid (Aubagio®)	20. März 2014	erwachsene RRMS- Patienten	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
	10. Januar 2022	pädiatrische RRMS- Patienten	IFN-β-1a, IFN-β-1b oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt

DMT = disease-modifying therapy, IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose

Im Folgenden werden die Begründungen zu den bisherigen Ergebnissen der Nutzenbewertungsverfahren zu MS-DMTs in alphabetischer Reihenfolge der Wirkstoffnamen beschrieben.

Für den Wirkstoff Cladribin differenziert der G-BA bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS die zwei Subgruppen A und B. Im Mai 2018 kam der G-BA zu dem Fazit, dass ein Zusatznutzen von Cladribin in beiden Subgruppen nicht belegt werden kann. Er begründete seine Entscheidung für Subgruppe A damit, dass das pharmazeutische Unternehmen keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vorgelegt hatte. Eingereicht worden waren lediglich Daten von zwei placebokontrollierten Studien. Für die Subgruppe B hatte das pharmazeutische Unternehmen für die Endpunktkategorie „Morbidität“ zwar einen indirekten Vergleich von Cladribin mit Fingolimod über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt, jedoch fehlten Daten zu Endpunkten der Kategorien „Mortalität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Nebenwirkungen“. Zudem zweifelte der G-BA an, dass die Studienpopulationen der verglichenen Studien eine hinreichende Ähnlichkeit aufgewiesen hätten (G-BA 2018b).

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit RRMS hatte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer indirekten Netzwerkanalyse gegenüber IFN-β-1a vorgelegt. Er führte den Nachweis des Zusatznutzens jedoch nicht gegenüber Glatirameracetat durch, obwohl hierfür der entsprechende Vergleichsarm aus der direkten Vergleichsstudie CONFIRM hätte herangezogen werden können. Im Oktober 2014 kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Als tragende Gründe führte er an, dass der vorgelegte indirekte Vergleich aufgrund der Beschränkung auf Studiendaten, die die subkutane

Darreichungsform von IFN- β -1a untersucht hatten, unvollständig sei. Ein vollständiger Vergleich hätte auch die intramuskuläre Darreichungsform berücksichtigen müssen. Darüber hinaus bemängelte der G-BA, dass die für die Netzwerk-Metaanalyse herangezogenen Studien relevante Unterschiede hinsichtlich der Charakteristika der Patientenpopulationen aufweisen würden und sich die Analyse somit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens eignet. Auch das Vorgehen zur Überprüfung von Homogenität und Konsistenz sowie das statistische Modell stuft der G-BA als ungeeignet ein. Damit folgte der G-BA dem Gutachten des IQWiG (G-BA 2014a).

Zur frühen Nutzenbewertung von Fingolimod liegen zum Stand März 2023 drei gültige Beschlüsse vor, von denen einer in Teilen aufgehoben wurde. Der erste Beschluss vom 15. Oktober 2015 beinhaltet eine Bewertung des Wirkstoffs in drei RRMS-Therapiesituationen, von denen zwei Bewertungen durch den zweiten Beschluss vom 16. Mai 2016 ersetzt wurden. Nur die Bewertung für die rasch fortschreitende, schwere RRMS bei erwachsenen Patienten ist weiterhin gültig. Der zweite Beschluss mit Datum vom 19. Mai 2016 betrifft das Indikationsgebiet der hochaktiven RRMS bei erwachsenen Patienten und der dritte Beschluss vom 20. Juni 2019 beinhaltet eine Bewertung von Fingolimod zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit hochaktiver RRMS.

Für erwachsene Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer RRMS besteht nach Einschätzung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod. Der G-BA begründete seine Beurteilung damit, dass sich zwar im Hinblick auf die Endpunkte „Schubratenreduktion“ und „grippeähnliche Erkrankung“, nicht jedoch bezüglich des Endpunktes „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ein Vorteil zugunsten von Fingolimod gegenüber IFN- β -1a zeigte (G-BA 2015).

Für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver RRMS nach unzureichender Vorbehandlung werden vom G-BA zwei Therapiesituationen unterschieden. Subgruppe A beinhaltet Patienten, für die in Anbetracht des klinischen Gesamtbildes eine Umstellung oder Anpassung der Vortherapie in Betracht gezogen werden sollte. Subgruppe B umfasst Patienten, bei denen aufgrund des klinischen Gesamtbildes eine Eskalation der Therapie auf eine hocheffektive Immuntherapie angezeigt ist. Im Mai 2016 kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Fingolimod in beiden Subgruppen nicht belegt ist. Als tragender Entscheidungsgrund für Subgruppe A wurde angeführt, dass der pharmazeutische Unternehmer ungeeignete Daten vorgelegt hatte. Für Subgruppe B hatte der pharmazeutische Unternehmer gar keine Vergleichsdaten mit der zVT vorgelegt (G-BA 2016).

Aufgrund einer Indikationserweiterung des zugelassenen Anwendungsgebiets von Fingolimod für pädiatrische Patienten mit hochaktiver RRMS erfolgte im Januar 2019 die Einleitung eines weiteren Nutzenbewertungsverfahrens. Der G-BA differenziert für Kinder und Jugendliche von ≥ 10 bis < 18 Jahren vier Subgruppen. Für Patientengruppe A1 konnte der G-BA keinen Zusatznutzen konstatieren, da der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt hatte. Für Gruppe A2 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Dies begründete der G-BA damit, dass sich zwar im Hinblick auf den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub“, nicht jedoch bezüglich des Endpunktes „annualisierte Schubrate“ ein Vorteil zugunsten von Fingolimod gegenüber IFN- β -1a gezeigt hatte. Außerdem wurde die Aussagekraft der vorgelegten Daten aufgrund einer niedrigen Patientenanzahl infrage gestellt. Für Gruppe B1 wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da sich hinsichtlich der beiden Morbiditätsendpunkte „jährliche Schubrate“ und „Verbesserung der Behinderung“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Fingolimod gegenüber IFN- β -1a mit unsicherem Ausmaß gezeigt hatte. Für Patientengruppe B2 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft, da keine geeigneten Daten vorlagen (G-BA 2019).

Hinsichtlich des Wirkstoffs Ocrelizumab definiert der G-BA drei Subgruppen. Für die Subgruppe A kam der G-BA zu dem Entschluss, dass aufgrund der bestehenden Vorteile von Ocrelizumab gegenüber IFN- β -1a hinsichtlich der Endpunkte „Krankheitsschübe“, „bestätigte Behinderungsprogression“ und „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vorliegt – auch wenn dieser bezüglich der anderen Endpunkte nicht gezeigt werden konnte. Bei der Subgruppe B sah der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die zVT nicht richtig umgesetzt und bei einer relevanten Teilpopulation nur ein einziger Endpunkt selektiert worden war. Für Subgruppe C besteht nach Einschätzung des G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, da sich hinsichtlich des Endpunktes „bestätigte Behinderungsprogression“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ocrelizumab gezeigt hatte (G-BA 2018d).

Für die frühe Nutzenbewertung von Ozanimod differenziert der G-BA zwei Subgruppen. Für Subgruppe A konstatierte er einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dies wurde damit begründet, dass sich zwar Vorteile für Ozanimod gegenüber IFN- β -1a hinsichtlich des Endpunktes „Schubratenreduktion“ und ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis bezüglich des Endpunktes „grippeähnliche Nebenwirkungen“ gezeigt hatten, nicht jedoch Vorteile im Hinblick auf die Endpunkte „Verzögerung der Krank-

heitsprogression“, „Verbesserung der Lebensqualität“ und „Anzahl schwerer Nebenwirkungen“. Für Subgruppe B ist der Zusatznutzen nicht belegt, da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorgelegt hatte (G-BA 2021b).

Beim Wirkstoff Ponesimod unterscheidet der G-BA drei Subgruppen. Für Subgruppe A1 besteht nach Ansicht des G-BA ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen, da sich in der OPTIMUM-Studie bezüglich der Endpunkte „bestätigte Krankheitsschübe“ und „Lebensqualität“ Vorteile von Ponesimod gegenüber Teriflunomid gezeigt hatten, nicht jedoch bezüglich der Endpunkte „Behinderungsprogression“ und „Fatigue“ (G-BA 2022e). Für Subgruppe A2 ist der Zusatznutzen nach Ansicht des G-BA nicht belegt, da auf Basis der OPTIMUM-Studie im Hinblick auf die relevanten Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidity“, „Lebensqualität“ und „Nebenwirkungen“ weder Vorteile noch Nachteile von Ponesimod gegenüber Teriflunomid abgeleitet werden konnten (G-BA 2022e). Ein Zusatznutzen für Subgruppe B wurde nicht belegt, da der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung vorgelegt hatte (G-BA 2021c).

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Siponimod differenziert der G-BA für erwachsene Patienten mit aktiver SPMS zwei Subgruppen. Im August 2020 kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass für beide Subgruppen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Als Begründung führte er an, dass für die Patientenpopulation der Subgruppe A keine Daten vorlagen und für Patientengruppe B für das vorrangige Behandlungsziel der SPMS, die Verminderung der Behinderungsprogression, kein statistisch signifikanter Vorteil von Siponimod gezeigt werden konnte. Darüber hinaus war keine endgültige Beurteilung des Einflusses einer Vortherapie mit anderen DMTs auf die Verminderung der Schubrate möglich. Weiterhin lagen auch keine beurteilbaren Daten zu unerwünschten Arzneimittelereignissen vor. Daher folgte der G-BA der Einschätzung des IQWiG (G-BA 2020).

Hinsichtlich der Nutzenbewertung von Teriflunomid für die Indikation RRMS wurde ein Arzneimittelvergleich mit IFN- β -1a, IFN- β -1b oder Glatirameracetat als zVT festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer führte den Nachweis im Vergleich zu IFN- β -1a durch. Der G-BA kam jedoch zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber IFN- β -1a nicht belegt ist, da sich hinsichtlich der Endpunkte „Schubratenreduktion“ und „Reduktion der Behinderungsprogression“ auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Daten keine Vorteile für Teriflunomid gegenüber IFN- β -1a ableiten ließen (G-BA 2014b).

Bewertung der Arzneimittel zur symptombezogenen MS-Therapie

Unter den Arzneimitteln zur symptombezogenen MS-Therapie haben bisher Fampridin (Fampyra[®]) und Nabiximols (Sativex[®]) das Verfahren der frühen Nutzenbewertung durchlaufen (G-BA 2022c).

Für die Nutzenbewertung von Fampridin zur Verbesserung der Gehfähigkeit neben einer krankengymnastischen Behandlung bei erwachsenen MS-Patienten mit einer Gehbehinderung hat der G-BA als zVT einen Vergleich gegenüber der krankengymnastischen Behandlung allein festgelegt. Der G-BA kam zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Fampridin nicht belegt ist. Als Begründung wurde angeführt, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich methodisch ungeeignet sei, da dieser lediglich eine Monotherapie mit Fampridin einer alleinigen Physiotherapie gegenübergestellt hatte (G-BA 2012).

In der Neubewertung von Sativex[®] nach Fristablauf im Jahr 2018 wurden Erwachsene mit MS-bedingter mittelschwerer bis schwerer Spastik betrachtet, die auf mindestens zwei vorangegangene antispastische Therapien unzureichend angesprochen hatten und bei denen sich während eines Anfangstherapieversuchs mit Sativex[®] eine klinisch relevante Verbesserung der Spastik gezeigt hatte (G-BA 2018a). Als zVT wurde eine optimierte Standardtherapie mit Baclofen (oral), Tizanidin oder Dantrolen definiert. Der G-BA konstatierte für Sativex[®] einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, da in den vorgelegten Studien ein größerer Patientenanteil eine Verbesserung der Spastik gezeigt hatte als unter Standardtherapie – allerdings bei geringer Studienteilnehmerzahl und mit bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Effektstärke (G-BA 2018c).

Preisregulierung durch das AMNOG

Bis zum Inkrafttreten des GKV-FinStG im November 2022 konnte der pharmazeutische Unternehmer den Abgabepreis innovativer Arzneimittel in Deutschland im ersten Jahr nach Markteingang frei bestimmen. Das GKV-FinStG beschränkt den Zeitraum der freien Preisbildung auf die ersten sechs Monate nach Markteinführung eines Arzneimittels (Bundestag 2022).

Für Arzneimittel, denen der G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen bescheinigt hat, verhandelt der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) mit dem pharmazeutischen Unternehmer einen Erstattungsbetrag, dessen Höhe die Kosten der Vergleichstherapie grundsätzlich nicht übersteigen darf (Erdmann et al. 2021). Seit

Inkrafttreten des GKV-FinStG im November 2022 gilt die Preibeschränkung auch für Arzneimittel mit geringem oder nicht quantifizierbarem Zusatznutzen (Bundestag 2022).

Bei Arzneimitteln, für die der G-BA in den Subgruppen verschiedene Zusatznutzen festgestellt hat, verhandeln der GKV-SV und der pharmazeutische Hersteller einen sogenannten Mischpreis, dessen Höhe über den Kosten der Vergleichstherapie liegt (Glaeske et al. 2022).

Tabelle 7 zeigt die für DMTs und symptomatische Arzneimittel zur MS-Behandlung im Rahmen der Preisverhandlungen erzielten Reduktionen auf Ebene des Herstellerabgabepreises (HAP).

Tabelle 7: Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf die Preise von MS-Arzneimitteln zum Stand März 2023
Darstellung nach CGM Lauer (2022b)

Arzneimittel (Handelsname und pharmazeutischer Unternehmer)	Jahr des Markteintritts	HAP zum Markteintritt	HAP nach der ersten gelisteten Preisverhandlung	Preisreduktion nach der ersten gelisteten Preisverhandlung
Cladribin (Mavenclad® von Merck)	2017	12.756,00 €	10.136,25 €	-20,54 %
Dimethylfumarat (Tecfidera® von Biogen)	2014	1.725,00 €	981,92 €	-43,01 %
Diroximelfumarat (Vumerity® von Biogen)	2022	2.587,47 €	frühe Nutzenbewertung derzeit ausgesetzt	
Fampridin (Fampyra® von Biogen)	2011	410,50 €	145,98 €	-64,44 %
Fingolimod (Gilenya® von Novartis)	2011	1.850,00 €	1.300,32 €	-29,71 %
Nabiximols (Sativex® von Almirall Hermal)	2011	464,00 €	240,00 €	-48,28 %
Ocrelizumab (Ocrevus® von Roche)	2018	8.331 €	6.339 €	-23,91 %
Ofatumumab (Kesimpta® von Novartis)	2021	3.614,94 €	frühe Nutzenbewertung nicht vorgesehen	

Arzneimittel (Handelsname und pharmazeutischer Unternehmer)	Jahr des Markteintritts	HAP zum Markteintritt	HAP nach der ersten gelisteten Preisverhandlung	Preisreduktion nach der ersten gelisteten Preisverhandlung
Ozanimod (Zeposia® von Bristol-Myers Squibb)	2020	5.774,05 €	5.101,37 €	-11,65 %
Ponesimod (Ponvory® von Janssen-Cilag)	2021	1.478,26 €	Ergebnis der Preisverhandlung noch ausstehend	
Siponimod (Mayzent® von Novartis)	2020	1.850,00 €	920,55 €	-50,24 %
Teriflunomid (Aubagio® von Sanofi-Aventis)	2013	1.495,89 €	886,03 €	-40,77 %

HAP = Herstellerabgabepreis

Durch die Preisverhandlungen wurden bei MS-Arzneimitteln ohne Zusatznutzen Preisreduktionen zwischen 11,65 % und 64,44 % erzielt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass der pharmazeutische Unternehmer ein negatives Prüfungsurteil im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bereits in den frei wählbaren Markteingangspreis im ersten Vermarktungsjahr einkalkuliert hat (Glaeske et al. 2022).

Eine weitere Möglichkeit für den pharmazeutischen Unternehmer, Preiserhöhungen vorzunehmen, besteht durch den Einstieg in ein neues Indikationsgebiet mit höherem Preisniveau. Sollte der pharmazeutische Unternehmer den Markteingangspreis oberhalb des Preisniveaus des neuen Indikationsgebiets festsetzen, so erfolgt auch bei fehlendem Zusatznutzen ab dem 13. bzw. ab dem 7. Monat lediglich ein Rückfall auf das höhere Preisniveau der Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet (Glaeske et al. 2022). So wird etwa der Wirkstoff Cladribin, der seit Jahrzehnten zur Behandlung der Haarzelleukämie eingesetzt wird, seit 2017 auch im Indikationsgebiet MS zu einem deutlich höheren Preis vertrieben. Die im Vergleich zur Haarzelleukämie unterschiedliche Dosierung und Darreichungsform rechtfertigen die Preiserhöhung größtenteils jedoch nicht (Glaeske et al. 2020; Glaeske et al. 2022). Aus diesem Grund fordern Experten, dass Preissteigerungen durch Markteinführungsstrategien im Erstattungsbetrag Berücksichtigung finden (Tebinka-Olbrich et al. 2021).

Jahrestherapiekosten von DMTs

Allein für DMTs zur Behandlung der MS sind der GKV im Jahr 2019 Kosten in Höhe von 1,75 Mrd. € entstanden (Seifert und Stangel 2020). Die Kosten für Arzneimittel zur symptombezogenen MS-Therapie und Glukokortikoide zur Schubtherapie sind im Vergleich zu den DMT-Kosten von geringerer Bedeutung. Die DMT-Präparate Copaxone® (Wirkstoff: Glatirameracetat) und Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) zählten in den letzten Jahren in der GKV stets zu den 30 führenden Arzneimitteln nach Nettokosten (Schwabe 2015; Schwabe und Paffrath 2016; Schwabe und Ludwig 2017, 2018; Schwabe et al. 2019; Schwabe und Ludwig 2020; Ludwig und Mühlbauer 2021). In **Tabelle 8** sind die theoretischen Jahrestherapiekosten der zur MS-Behandlung relevanten Arzneimittel aufgeführt (Stand: 1. April 2022).

Tabelle 8: Theoretische Jahrestherapiekosten der bei MS relevanten Arzneimittel
Darstellung nach CGM Lauer (2022a); Rote Liste (2022a)

Wirkstoff (Handelsname)	pharmazeutischer Unternehmer	Jahrestherapiekosten je Patient nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Alemtuzumab (Lemtrada®) Jahr 1	Sanofi Belgium	53.224 €
Alemtuzumab (Lemtrada®) Jahr 2	Sanofi Belgium	31.949 €
Cladribin (Mavenclad®) Jahr 1 + 2	Merck	26.354 €
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	Biogen	11.268 €
Diroximelfumarat (Vumerity®)	Biogen	12.354 €
Fampridin (Fampyra®)	Biogen	2.530 €
Fingolimod (Gilenya®)	Novartis	22.104 €
Glatirameracetat (Copaxone®)	Teva	13.734 €
Glatirameracetat (Clift®)	Mylan	11.294 €
Glatirameracetat (Glatirameracetat AbZ®)	AbZ-Pharma	14.029 €
IFN-β-1a (Avonex®)	Biogen	20.327 €
IFN-β-1a (Rebif®)	Merck	22.556 €
IFN-β-1b (Extavia®)	Novartis	17.151 €
IFN-β-1b (Betaferon®)	Bayer	18.485 €
PEG-IFN-β-1a (Plegridy®)	Biogen	22.817 €
Natalizumab (Tysabri®)	Biogen	29.786 €

Wirkstoff (Handelsname)	pharmazeutischer Unternehmer	Jahrestherapiekosten je Patient nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nabiximols (Sativex®)	Almirall Hermal	3.620 €
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Roche	25.239 €
Ofatumumab (Kesimpta®)	Novartis	16.934 €
Ozanimod (Zeposia®)	Bristol-Myers Squibb	23.496 €
Rituximab (Mabthera®)	Roche	7.893 €
Rituximab (Rixathon®)	Hexal	6.866 €
Rituximab (Ruxience®)	Pfizer	7.031 €
Rituximab (Truxima®)	Mundipharma	6.765 €
Ponesimod (Ponvory®)	Janssen-Cilag	22.998 €
Siponimod (Mayzent®)	Novartis	14.916 €
Teriflunomid (Aubagio®)	Sanofi-Aventis	13.118 €

IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Der Berechnung der theoretischen Jahrestherapiekosten wurden die Apothekenverkaufspreise (AVP) der Originalanbieter gemäß der LAUER-TAXE® (Stand: 1. April 2022) zugrunde gelegt (CGM Lauer 2022a). Zur Vereinfachung der Darstellung wurden Importpräparate nicht einbezogen. Die Kostendarstellung bezieht sich lediglich auf die Erhaltungstherapie. Von der Erhaltungsdosierung abweichende Initialdosierungen wurden nicht berücksichtigt. Auch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen blieben unberücksichtigt.

Vom AVP einer Packung wurden der Apothekenpflichtrabatt i. S. v. § 130 SGB V und der Herstellerabschlag nach § 130a SGB V subtrahiert. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Kosten je Packung dann mit dem angenommenen Jahresdurchschnittsverbrauch eines MS-Patienten (in Packungen des jeweiligen Arzneimittels laut Fachinformation) multipliziert (Rote Liste 2022a). Die zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Herstellern nach den §§ 130a Abs. 8 und 130c SGB V auf Produktebene vertraglich vereinbarten Rabatte wurden in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt, da sie der Geheimhaltung unterliegen und öffentlich nicht einsehbar sind (Schröder et al. 2018).

Da es sich bei Rituximab (Mabthera® und Biosimilars) um eine Off-Label-Option zur MS-Behandlung handelt, liegen in der jeweiligen Fachinformation keine offiziellen Dosierungsempfehlungen zum Einsatz von Rituximab im Indikationsgebiet MS vor. Hilfsweise

wurde daher die in einer Phase-II-Studie angewendete Höchstdosis von 1.000 mg alle sechs Monate zur Kostenberechnung herangezogen (Hawker et al. 2009).

Hinsichtlich der Jahrestherapiekosten der immunoablativen Wirkstoffe Alemtuzumab (Lemtrada®) und Cladribin (Mavenclad®) wurde berücksichtigt, dass im Rahmen der gepulsten Immunrekonstitutionstherapie gemäß Fachinformation insgesamt zwei Behandlungszyklen im jährlichen Abstand vorgesehen sind (Rote Liste 2021b, 2021c). Die Therapiezyklen für Mavenclad® umfassen in beiden Behandlungsjahren bis zu zehn Tage (Rote Liste 2021c). Weitere Behandlungszyklen sind nicht vorgesehen (Rote Liste 2021c). Die Therapiezyklen von Lemtrada® umfassen im ersten Jahr fünf und im zweiten Jahr drei aufeinanderfolgende Behandlungstage (Rote Liste 2021b). Bei Bedarf kann Alemtuzumab in bis zu zwei weiteren dreitägigen Therapiezyklen im Abstand von zwölf Monaten verabreicht werden (Rote Liste 2021b).

Ein Großteil der DMTs steht derzeit noch unter Patentschutz (Insight Health 2022). In den kommenden Jahren werden jedoch mehrere Schutzrechte auslaufen, sodass mit der Markteinführung von weiteren Generika und Biosimilars zu rechnen ist. Generika und Biosimilars tragen zu einer Verringerung der Jahrestherapiekosten bei.

Innerhalb der DMTs werden zum Stand 1. April 2022 die höchsten jährlichen Kosten im ersten Therapiejahr einer Behandlung mit Alemtuzumab (Lemtrada®) verursacht (53.224 €). Die geringsten Jahrestherapiekosten entstehen bei einer kontinuierlichen Therapie mit dem günstigsten Rituximab-Biosimilar Truxima® (6.765 €). In **Abbildung 2** werden die Jahrestherapiekosten der DMTs zur MS-Behandlung in absteigender Reihenfolge dargestellt.

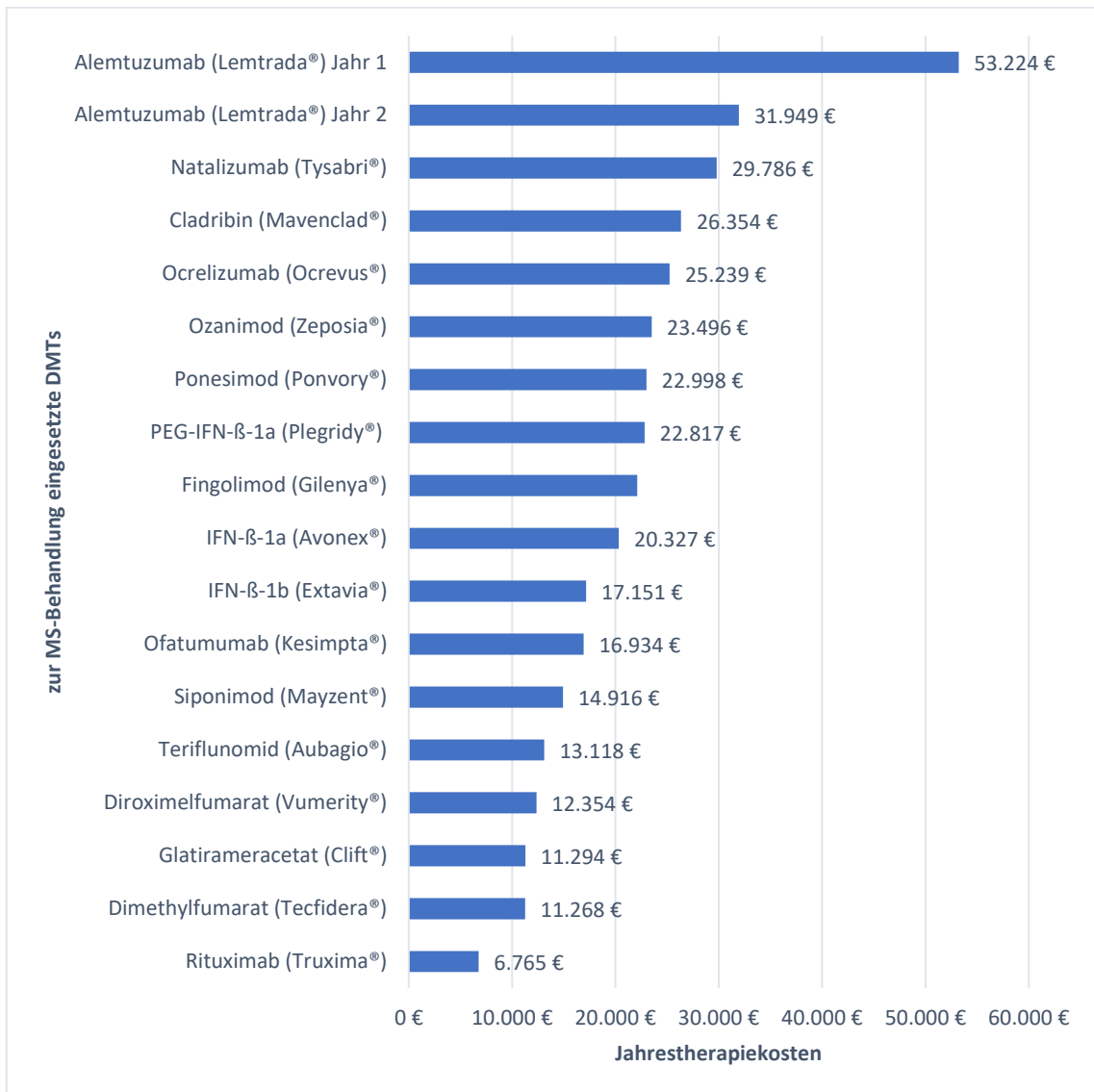


Abbildung 2: Jahrestherapiekosten der DMTs zur MS-Behandlung in absteigender Reihenfolge zum Stand 1. April 2022
 Darstellung nach CGM Lauer (2022a); Rote Liste (2022a)
 IFN = Interferon, MS = Multiple Sklerose, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

2.4 Kostenausgleich durch den Risikostrukturausgleich (RSA)

Die MS stellt eines der Risikomerkmale im Risikostrukturausgleich (RSA) dar. Der RSA ist ein finanzieller Ausgleichsmechanismus im gesetzlichen Krankenversicherungssystem in Deutschland, der Risikounterschiede in der Versichertenstruktur zwischen den Krankenkassen aufgrund des freien Krankenkassenwahlrechts verringern soll. Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen sind zunächst Hintergrund und Zielsetzung des RSA. Anschließend wird seine Funktionsweise und die Berücksichtigung der MS auf Grundlage von Diagnosen und Arzneimittelwirkstoffen behandelt. Dabei wird die Relevanz der Arzneimittelverordnungen für die Zuschlagshöhe exemplarisch dargestellt.

Hintergrund, Zielsetzung und Veränderungen des RSA-Modells

Das freie Krankenkassenwahlrecht der Versicherten gemäß § 173 SGB V und der Kontrahierungszwang der Krankenkassen nach § 175 Abs. 1 Satz 2 SGB V führen zu Risikounterschieden hinsichtlich der Versichertenstruktur zwischen den einzelnen Krankenkassen. Die Risikounterschiede ergeben sich insbesondere aufgrund von Alter, Geschlecht und Krankheitslast der Versicherten. Der RSA ist ein Verfahren, das der Vermeidung eines solidaritätswidrigen Wettbewerbs um Versicherte mit geringen gesundheitlichen Risiken unter den Krankenkassen dient. Durch die Vermeidung von Anreizen zur Risikoselektion sollen faire Wettbewerbsbedingungen in der GKV gewährleistet werden (Drösler et al. 2017).

Der RSA wurde vom Gesetzgeber als lernendes System konzipiert, dessen Ausgestaltung sich im Laufe der Zeit verändert hat. Von 1994 bis 2008 basierte der Finanzausgleich zunächst auf den versichertenbezogenen Merkmalen Alter, Geschlecht und Bezug einer Erwerbsminderungsrente (BMG 2020b). Im Zeitraum von 2002 bis 2008 wurde zusätzlich dazu auch die Teilnahme an einem Disease-Management-Programm berücksichtigt (BMG 2020b). Zum 1. Januar 2009 erfolgte eine Erweiterung der Kriterien um eine direkte Morbiditätsorientierung. Zur Stärkung der Manipulationsresistenz wurde der RSA zum 1. Januar 2021 erneut modifiziert.

Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Mit dem Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) wurden die bisherigen Ausgleichskriterien um direkte Morbiditätskriterien ergänzt (Köhler et al.

2007). Im Gegensatz zum vorigen RSA-Modell, das bis 2008 galt, erfolgen die Zuweisungen der Ausgleichszahlungen im Morbi-RSA seit dem 1. Januar 2009 prospektiv aus den Mitteln des neu eingeführten Gesundheitsfonds, in den Beiträge der Arbeitgeber, der anderen Sozialversicherungsträger und der Krankenkassenmitglieder sowie Bundeszuschüsse fließen (Drösler et al. 2017; GKV-SV 2020). Die Krankenkassen erhalten für jeden Versicherten eine durch die durchschnittlichen Ausgaben pro GKV-Versichertem definierte Grundpauschale, die im Rahmen eines Versichertenklassifikationsmodells durch alters-, geschlechts- und risikoadjustierte Zu- und Abschläge angepasst wird (BVA 2008; Häckl et al. 2017). Die Ermittlung der Zuschläge für die ausgleichsfähige Morbidität erfolgt prospektiv (Lux et al. 2014).

Dem Morbi-RSA wurde eine angepasste Version des DCG/HCC-Klassifikationssystems (DCG: diagnostic cost groups; HCC: hierarchical condition categories) zugrunde gelegt, das auf einem vornehmlich diagnosebasierten Zuordnungsalgorithmus basiert (Busse et al. 2007; Häckl et al. 2017; Drösler et al. 2017). Da Arzneimittel zur Anwendung in verschiedenen Indikationen zugelassen sein können, ist in diesen Fällen eine eindeutige Zuordnung zu einer Diagnose allein auf Basis von Arzneimittelverordnungen häufig nicht möglich.

Nach Einschätzung des Wissenschaftlichen Beirats zur Weiterentwicklung des RSA hat die Zielgenauigkeit der Zuweisungen durch die direkte Morbiditätsorientierung im Morbi-RSA im Vergleich zu der des vorigen RSA-Modells zugenommen (Drösler et al. 2017). Allerdings wurden die mit der Berücksichtigung ambulanter Diagnosekodierungen möglicherweise einhergehenden Manipulationsanreize durch „Upcoding“ und „Gaming“ öffentlich kritisiert (Glaeske 2016; Häckl et al. 2017). Upcoding bezeichnet die Änderung des Dokumentationsverhaltens trotz gleichbleibender medizinischer Behandlung (Drösler et al. 2017). Als Gaming wird eine Veränderung der medizinischen Behandlung definiert, die nicht einer medizinisch-therapeutischen Rechtfertigung folgt, sondern primär der Schaffung finanzieller Vorteile einer einzelnen Krankenkasse im RSA-Verfahren dient (Reschke et al. 2004). Ein Verzicht auf ambulante Diagnosedaten in der Ausgleichssystematik wurde vom Wissenschaftlichen Beirat aufgrund einer Verminderung der Prognosequalität des Klassifikationssystems jedoch nicht empfohlen. Der Wissenschaftliche Beirat bewertete die in der Kodierpraxis zu beobachtenden Entwicklungen allerdings als auffällig und empfahl in diesem Zusammenhang die erneute Einführung ambulanter Kodierrichtlinien (Drösler et al. 2017).

Da im Morbi-RSA-Modell nicht alle Morbiditätsrisiken berücksichtigt wurden, gab es einen „Morbiditätsfilter“, durch den eine jährliche Auswahl von maximal 80 Erkrankungen getroffen wurde, die bestimmte Kriterien erfüllten (BVA 2019b; Busse et al. 2007). Die jährliche Auswahl der ausgleichsfähigen Krankheiten erfolgte gemäß § 31 Abs. 4 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) durch das Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS), das bis zum 31. Dezember 2019 als Bundesversicherungsamt (BVA) bezeichnet wurde (BVA 2019a). Die MS wurde im Rahmen der jährlichen Krankheitsauswahl stets als berücksichtigungsfähig eingestuft, was die Public-Health-Relevanz der MS sowie die Relevanz für die Kostenträger verdeutlicht.

Durch die Krankheitsauswahl war die Morbiditätserfassung auf ca. ein Viertel aller ICD-10-GM-Diagnosen begrenzt (BAS 2021e). Nachfolgend werden die Kriterien der jährlichen Krankheitsauswahl des bis zum Ausgleichsjahr 2021 gültigen Morbi-RSA-Modells dargestellt. **Abbildung 3** beinhaltet eine Übersicht über die Auswahlparameter zur Identifikation der berücksichtigungsfähigen Krankheiten.



Abbildung 3: Kriterien zur Identifikation von berücksichtigungsfähigen Erkrankungen für den Morbi-RSA
Darstellung nach Häckl et al. (2017)

Als chronisch gilt eine Erkrankung, wenn sie innerhalb eines Jahres bei über der Hälfte aller von der Erkrankung Betroffenen in mindestens zwei Quartalen (M2Q) als gesicherte

Diagnose abgerechnet wurde (Häckl et al. 2017). Zur Bestimmung der Chronizitätsrate werden die M2Q-validierten ambulanten Diagnosen ins Verhältnis zur Gesamtheit aller gesicherten ambulanten Diagnosen der jeweiligen Erkrankung gesetzt (BAS 2019b). Das M2Q-Kriterium für einen Versicherten gilt daher als erfüllt, wenn sich die Diagnose der jeweiligen Erkrankung in mindestens einem weiteren Quartal des Auswahljahres wiederholt (BAS 2021c).

Ein schwerwiegender Erkrankungsverlauf liegt vor, wenn ein Anteil von mindestens 10 % der Betroffenen eine stationäre Behandlung erfahren hat oder die Chronizitätsrate der jeweiligen Erkrankung mindestens 50 % beträgt (BAS 2019b).

Die Hospitalisierungsquote einer Erkrankung wird ermittelt, indem die Anzahl der Versicherten mit einer stationären Hauptentlassungsdiagnose ins Verhältnis zur Anzahl der Versicherten mit M2Q-validierten Diagnosen oder stationärer Hauptentlassungsdiagnose gesetzt wird (BAS 2019b).

Zur Bewertung der Kostenintensität einer Erkrankung erfolgt die Ermittlung der prospektiven alters- und geschlechtsstandardisierten Krankheitskosten durch eine Kleinst-Quadrat-Regression mit anschließender Prävalenzgewichtung (BAS 2019b).

Ein weiteres Kriterium des Auswahlprozesses stellt die Schwellenwertprüfung dar. Der Schwellenwert ist überschritten, wenn die durchschnittlichen Leistungsausgaben für die berücksichtigungsfähige Krankheit die mittleren Leistungsausgaben aller Versicherten um das 1,5-Fache übersteigen (Drösler et al. 2017).

Weiterentwicklung des RSA

Mit Inkrafttreten des Gesetzes für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-FKG) im April 2020 wurde das Klassifikationsmodell mit reduzierter Krankheitsauswahl mit Wirkung zum 1. Januar 2021 in ein Vollmodell überführt, das alle Krankheiten berücksichtigt. Somit entfällt für die Ausgleichsjahre ab 2022 die Krankheitsauswahl, wodurch der RSA fortan nahezu das gesamte Spektrum an ambulanten und stationären ICD-10-GM-Diagnosen berücksichtigt (BAS 2021d). Außerdem enthält der neu ausgestaltete RSA wieder einen Risikopool für Hochkostenfälle, eine Regionalkomponente sowie eine Vorsorgepauschale für die Inanspruchnahme von Präventionsleistungen. Um Manipulationsanreize entgegenzuwirken, erhält eine Krankenkasse bei einem unnatürlichen Anstieg von

Diagnosekodierungen einer Erkrankung zunächst gar keine Zuweisungen mehr (BMG 2020a).

Funktionsweise des RSA

Die nachfolgende Darstellung der grundlegenden Funktionsweise des RSA gilt sowohl für den Morbi-RSA auch auch für das ab dem Ausgleichsjahr 2022 geltende RSA-Modell.

Im Rahmen des RSA erhalten die Krankenkassen für jeden Versicherten eine definierte Grundpauschale, die im Rahmen eines Versichertenklassifikationsmodells im Wesentlichen durch alters-, geschlechts- und risikoadjustierte Zu- und Abschläge angepasst wird (BVA 2008; Häckl et al. 2017). Zur Ermittlung der Anpassungen werden die Versicherten u. a. in Alters- und Geschlechts- sowie Morbiditätsgruppen eingeteilt. Die gebildeten Gruppen fließen dann als erklärende Variablen in ein lineares Regressionsmodell zur Bestimmung der Zu- und Abschläge ein (Lux et al. 2014).

Die soziodemographischen Risikomerkmale „Alter“ und „Geschlecht“ werden in Alters- und Geschlechtsgruppen (AGGn) abgebildet, wobei jeder Versicherter nur einer AGG zugeordnet werden kann (Lux et al. 2014).

Daneben werden die Versicherten im Rahmen des Klassifikationsmodells in hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMGn) eingeordnet. Zuweisungsrelevant ist im Verlauf eines Kalenderjahrs nur die HMG eines Versicherten, die für die schwerste Ausprägung eines bestimmten Erkrankungsbildes steht (Lux et al. 2014).

Die Zuordnung der Versicherten zu den HMGn erfolgt über Diagnosegruppen (DxGn). Die DxGn werden anhand der nach ICD-10-GM kodierten Diagnosen des stationären und ambulanten Bereichs gebildet. Stationäre Hauptentlassungsdiagnosen führen dabei im Regelfall direkt zu einer Gruppierung, stationäre Nebendiagnosen und gesicherte ambulante Diagnosen müssen hingegen einen Validierungsalgorithmus durchlaufen (Lux et al. 2014). Ambulante Diagnosen werden nur berücksichtigt, wenn das M2Q-Kriterium erfüllt ist oder die Diagnose von einem Versicherten stammt, der im jeweiligen Jahr weniger als 92 Tage versichert war (BAS 2021c).

Speziell im Falle von DxGn, die eine Arzneimittelzuordnung erfordern, findet eine Diagnose nur dann Berücksichtigung, wenn im Quartal der Diagnosestellung Verordnungen über entsprechende Arzneimittel in definierten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) vorliegen, aus denen sich rechnerisch die jeweils geforderte Mindestanzahl an Behandlungstagen (BT) ergibt (BAS 2021c).

MS im RSA

Die Berücksichtigung der MS im RSA wird im Folgenden exemplarisch anhand der Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2022 dargestellt.

Im Ausgleichsjahr 2022 wurden insgesamt 390 HMGn gebildet, von denen HMG234 (Multiple Sklerose mit Dauermedikation) und HMG072 (Multiple Sklerose ohne Dauermedikation) die MS betreffen. Die HMG234 dominiert die HMG072, sodass im Rahmen der Zuschlagsberechnung das Vorliegen der HMG234 priorisiert wird und die hierarchisch untergeordnete HMG072 unberücksichtigt bleibt, wenn beide Gruppen bei einem Versicherten gemeinsam auftreten (BAS 2021c). Die jährliche Zuschlagshöhe im Ausgleichsjahr 2022 beträgt für den Risikofaktor HMG234 13.274 € und für den hierarchisch untergeordneten Risikofaktor HMG072 2.798 € (BAS 2021b). Der HMG234 ist die DxG846 (MS mit Dauermedikation) zugewiesen, während der HMG072 die DxG325 (MS und andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS ohne Dauermedikation) zugeordnet ist.

Bei der DxG846 handelt es sich um eine Diagnosegruppe mit in Anlage 3 zu den Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV geregelter Arzneimittelzuordnung, die als Aufgreifkriterium eine Arzneimitteltherapie über 183 BT vorsieht. Für Kinder unter zwölf Jahren werden nur 92 BT vorausgesetzt. Die Versicherten werden in die Diagnosegruppe nur dann aufgenommen, wenn die Pharmakotherapie mindestens in einem Quartal gleichzeitig zu einer in der DxG846 aggregierten Diagnose erfolgt ist (BAS 2021b).

In **Tabelle 9** werden die in der DxG846 enthaltenen berücksichtigungsfähigen Arzneimittel des Ausgleichsjahrs 2022 anhand der Codes der anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation (siehe Kapitel 5.2.3) aufgeführt. Diese umfassen Glukokortikoide zur Schubtherapie, alle DMTs sowie Fampridin zur symptombezogenen MS-Behandlung.

Tabelle 9: Berücksichtigungsfähige Arzneimittel der DxG846 für das Ausgleichsjahr 2022

Basierend auf Anlage 3 zu den Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2022 sowie der ATC-Klassifikation 2022 nach BAS (2021a); WIdO (2022a)

ATC-Code	ATC-Bezeichnung
H02AB	Glukokortikoide
H02BX	Glukokortikoide zur systemischen Anwendung
L01DB07	Mitoxantron
L03AB07	IFN- β -1a
L03AB08	IFN- β -1b
L03AB13	PEG-IFN- β -1a
L03AX13	Glatirameracetat
L04AA23	Natalizumab
L04AA27	Fingolimod
L04AA34	Alemtuzumab
L04AA36	Ocrelizumab
L04AA38	Ozanimod
L04AA40	Cladribin
L04AA42	Siponimod
L04AA50	Ponesimod
L04AA52	Ofatumumab
L04AC01	Daclizumab
L04AX01	Azathioprin
L04AX07	Dimethylfumarat
L04AX09	Diroximelfumarat
N07XX07	Fampridin

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Der Zuschlag für MS-Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit zuschlagsrelevanten Arzneimitteln erhalten, war im Ausgleichsjahr rund 10.500 € höher als der Zuschlag für MS-Patienten, denen keine zuschlagsrelevanten Arzneimittel verordnet wurden. Zuschlagsrelevant sind Glukokortikoide zur Schubtherapie, DMTs sowie Fampridin zur symptombezogenen MS-Therapie. Verordnungen über andere Arzneimittel zur symptombezogenen MS-Therapie, wie z. B. Baclofen oder Nabiximols, haben hingegen keinen Einfluss auf die Zuschlagshöhe.

3 Anwendung von medikamentösen Therapien bei MS-Patienten

Im vorliegenden Kapitel wird die Anwendung der medikamentösen MS-Therapie in der realen Versorgung thematisiert. Dazu werden die im Arzneiverordnungs-Report jährlich publizierten Verordnungsvolumina der MS-Immuntherapeutika zusammengefasst und bisherige Studien zur Nutzung medikamentöser Therapien in der GKV dargestellt.

Die Arzneimittelanwendungsforschung gilt als Brücke zwischen Versorgungsforschung und Pharmakoepidemiologie (Wettermark et al. 2016). Ziel dieses Forschungsgebiets ist die Beschreibung, Analyse und Bewertung von Prozessen zur Verschreibung und Abgabe sowie zum Gebrauch von Arzneimitteln auf Bevölkerungsebene (WIdO 2022b). Studien, die den Arzneimittelgebrauch in der realen Versorgung beschreiben, können dazu beitragen, Maßnahmen zur Optimierung der ärztlichen Verordnungspraxis abzuleiten.

3.1 Verordnungsvolumina von DMTs in der GKV

Den Angaben des Arzneiverordnungs-Reports zufolge ist das Gesamtverordnungsvolumen der DMTs zur MS-Behandlung in der GKV von 20,1 Mio. DDD im Jahr 2011 auf 35,6 Mio. DDD im Jahr 2020 angestiegen (Zeller 2012; Seifert und Paul 2021). Die Gesamtanzahl der im Jahr 2020 verordneten DDD an Immuntherapeutika lässt nach Auffassung der Autoren den Rückschluss zu, dass weniger als die Hälfte der MS-Patienten eine verlaufsmodifizierende Dauertherapie erhalten haben (Seifert und Paul 2021). IFN- β -Präparate sind laut Arzneiverordnungs-Report seit einem Jahrzehnt die meistverordneten Arzneimittel gegen MS in der GKV – jedoch mit abnehmender Tendenz. Das Verordnungsvolumen von IFN- β -Präparaten erreichte im Jahr 2012 mit 15,5 Mio. DDD den höchsten Stand, während es im Jahr 2020 mit 7,8 Mio. DDD auf dem niedrigsten Niveau im Betrachtungszeitraum lag (Zeller 2012; Seifert und Paul 2021). Von 2011 bis 2016 wurde Glatirameracetat mit einem Verordnungsvolumen von 5,4 Mio. DDD bis 5,7 Mio. DDD am zweithäufigsten verordnet (Zeller 2012; Günther und Berlit 2017). Jüngere DMTs wie Dimethylfumarat werden seit ihrer Markteinführung in zunehmendem Maße eingesetzt. So nahmen die Verordnungen von Dimethylfumarat von 3,3 Mio. DDD im Markteinführungsjahr 2014 auf 7,3 Mio. DDD im Jahr 2020 zu (Günther und Berlit 2015; Seifert und Paul 2021). Auch das Verordnungsvolumen von Fingolimod ist von 1,3 Mio. DDD im Markteinführungsjahr 2012 auf 4,9 Mio. DDD im Jahr 2020 gestiegen (Zeller 2012; Seifert und Paul 2021). In **Tabelle 10** werden die

GKV-Verordnungsvolumina der DMTs zur MS-Behandlung von 2011 bis 2020 dargestellt.

Tabelle 10: Verordnungsvolumina der DMTs zur MS-Therapie von 2011 bis 2020
Darstellung nach Zeller (2012, 2013); Günther und Berlit (2014, 2015, 2016, 2017, 2018); Seifert et al. (2019); Seifert und Stangel (2020); Seifert und Paul (2021)

Arzneimittel	Verordnungsvolumen in Mio. DDD nach Verordnungsjahr									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IFN-β-Präparate	14,4	15,5	13,8	12,3	12,0	10,3	9,4	8,5	8,1	7,8
Glatirameracetat	5,4	5,7	5,8	5,5	5,2	5,4	5,4	5,3	5,1	5,2
Natalizumab	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,0	2,0	2,2
Fingolimod	–	1,3	2,2	3,0	3,5	3,9	4,2	4,5	4,8	4,9
Dimethylfumarat	–	–	–	3,3	5,3	5,2	5,6	6,1	6,7	7,3
Teriflunomid	–	–	–	1,2	1,8	2,4	2,9	3,4	3,9	4,4
Alemtuzumab	–	–	–	–	–	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0
Ocrelizumab	–	–	–	–	–	–	–	1,0	2,1	2,8
Cladribin	–	–	–	–	–	–	–	0,5	0,8	0,8
Siponimod	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,2

DDD = defined daily dose, IFN = Interferon

Das Verordnungsvolumen der oral verfügbaren Therapieoptionen (Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Siponimod und Teriflunomid), von denen Fingolimod im Jahr 2012 als erste Substanz eingeführt wurde, erhöhte sich deutlich von 1,3 Mio. DDD im Jahr 2012 auf 17,6 Mio. DDD im Jahr 2020. Demgegenüber ging das Verordnungsvolumen der Injektionspräparate (IFN- β -Präparate und Glatirameracetat) von 21,2 Mio. DDD im Jahr 2012 auf 13,0 Mio. DDD im Jahr 2020 zurück (Zeller 2013; Seifert und Paul 2021). Das Verordnungsvolumen monoklonaler Antikörper zur MS-Therapie (Alemtuzumab, Natalizumab und Ocrelizumab) stieg von 1,6 Mio. DDD im Jahr 2011 auf 5,0 Mio. DDD im Jahr 2020 deutlich an (Zeller 2012; Seifert und Paul 2021). In **Abbildung 4** werden die Verordnungsvolumina der DMTs differenziert nach Gruppen (injizierbare DMTs, oral verfügbare DMTs und monoklonale Antikörper) dargestellt.

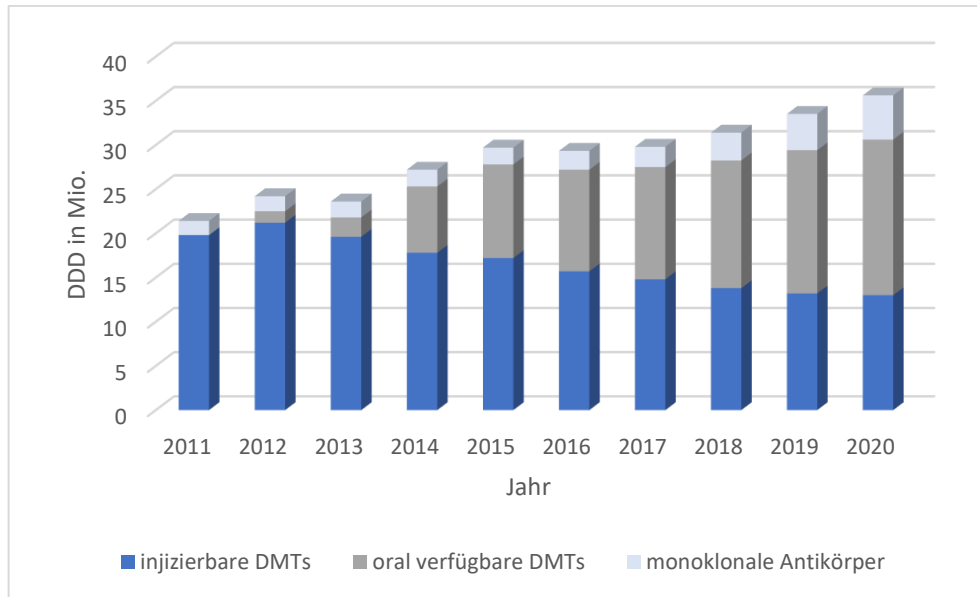


Abbildung 4: Verordnungsvolumina der DMTs von 2011 bis 2020 primär differenziert nach Darreichungsform
 Darstellung nach Zeller (2012, 2013); Günther und Berlit (2014, 2015, 2016, 2017, 2018); Seifert et al. (2019); Seifert und Stangel (2020)
 DDD = defined daily dose, DMT = disease-modifying therapy

Auch Pieloth (2021) konnte eine Zunahme der Verordnungen oral verfügbarer Therapieoptionen bei MS in der ambulanten Versorgung dokumentieren. Weiter stellte die Autorin fest, dass es sich bei rund 70 % der verschriebenen MS-spezifischen DMTs auf dem GKV-Markt um Arzneimittel der Basistherapie (IFN- β -Präparate, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid) handelt. Auch wurden starke regionale Unterschiede des durchschnittlichen DDD-Verbrauchs an spezifischen DMTs pro MS-Patient beobachtet (Pieloth 2021).

3.2 Strukturierte Literaturrecherche

3.2.1 Vorgehensweise

Um bisherige Studien zur Nutzung medikamentöser Therapien bei MS-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu identifizieren, wurde im Dezember 2021 eine strukturierte Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank PubMed des National Center for Biotechnology Information (NCBI) durchgeführt (NCBI 2021).

Ziel der Recherche war die Identifikation von Versorgungsstudien, die die Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln bzw. das ärztliche Ordnungsverhalten im Hinblick auf MS-Arzneimittel in Deutschland untersucht haben, um anhand der verfügbaren

Datenbasis offene und versorgungsrelevante Fragestellungen abzuleiten. Als Suchstrategie wurde die Kombination der folgenden Schlagwörter im Feld „Title/Abstract“ verwendet:

((„disease-modifying therapy“ OR „disease modifying medicines“ OR „disease modifying drugs“ OR „Multiple Sclerosis“[Mesh] OR „Multiple Sclerosis“) AND („Drug Utilization“[Mesh] OR „drug utilisation“ OR „drug utilization“ OR „Drug Use“ OR „drug prescribing“ OR „prescription data“ OR „prescribing“ OR „drug-use patterns“ OR „Drug Prescriptions“[Mesh] OR „pharmacy claims“ OR outpatients prescription* OR „prescription rate“ OR „registry“ OR „pharmacoepidemiology“ OR „Real-World Treatment“ OR „symptomatic treatment“)) AND (Germany OR German [Title/Abstract]) Filters: from 2011–2021

Durch die Schlagwörterkombinationen konnten insgesamt 205 Treffer identifiziert werden. Nach Durchsicht der Abstracts und, soweit erforderlich, Ansicht der Volltexte wurden 186 Treffer mangels Eignung im Hinblick auf die Zielsetzung der Recherche nicht berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden mindestens dreimal vollständig durchgesehen, um keine relevanten Treffer zu übersehen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Studien, die mehr als zehn Jahre zurückliegen und im Volltext weder in englischer noch in deutscher Sprache zur Verfügung stehen.
- Studien, die die Erkrankung MS nicht schwerpunktmäßig analysieren oder sich nicht auf den deutschen Versorgungskontext beziehen.
- Studien, die nicht auf Routinedaten oder Registerauswertungen basieren oder nicht die Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln evaluieren. Klinische Studien zur Effektivität von DMTs, Reviews und Umfragen sind daher nicht im Ergebnis der Literaturrecherche enthalten.

Die Wahl der Literaturdatenbank, der Suchstrategie und der Ausschlusskriterien können dazu führen, dass Publikationen zur Thematik nicht identifiziert wurden.

Abbildung 5 beinhaltet eine Übersicht über die Ausschlussgründe. Unter diesen wurde eine Hierarchie festgelegt, sodass bei gemeinsam auftretenden Ausschlussgründen die hierarchisch untergeordneten Gründe unberücksichtigt bleiben.

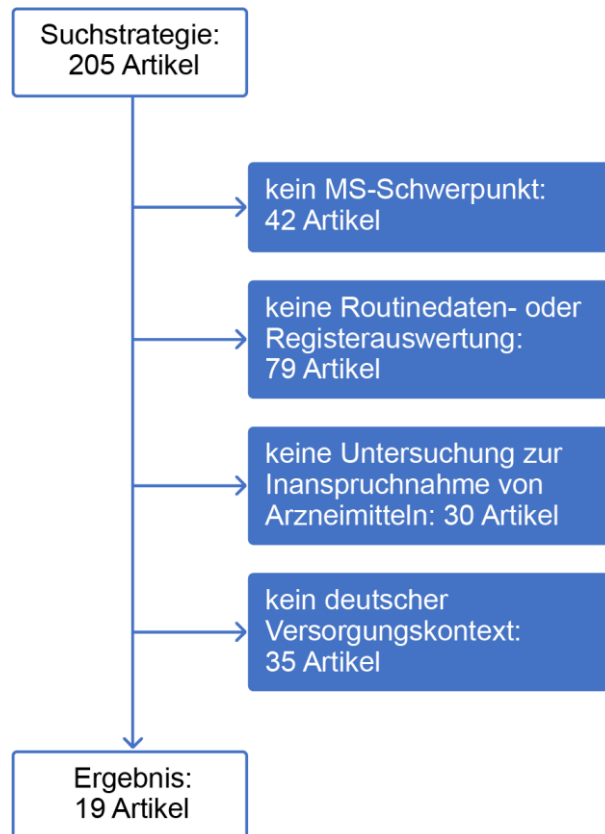


Abbildung 5: Flowchart zur strukturierten Literaturrecherche zur MS-Pharmakoepidemiologie in Deutschland
MS = Multiple Sklerose

Als Ergebnis der strukturierten Literaturrecherche konnten letztendlich 19 geeignete Publikationen identifiziert werden, in denen die pharmakoepidemiologischen Endpunkte bei der Inanspruchnahme einer medikamentösen MS-Therapie im deutschen Versorgungskontext populationsbezogen analysiert und Routine- oder Registerdaten vollständig oder teilweise zugrunde gelegt wurden.

3.2.2 Ergebnisse

Zur Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln im deutschen Versorgungskontext wurden mit Stand vom Dezember 2021 bereits verschiedene Aspekte untersucht. Diese betreffen die Verordnungsprävalenzen von Arzneimitteln für MS-Patienten, das Verordnungsvolumen in DDD, Informationen zur Patientenadhärenz, Daten zu den als Indexmedikation verordneten Wirkstoffen und Informationen zu Therapieunterbrechungen und -wechseln. Die publizierten Daten beziehen sich in den meisten Fällen auf Versicherte der GKV, die rund 90 % der Einwohner in Deutschland ausmachen (GKV-SV 2023). Entsprechende diagnose- und arzneiverordnungsbezogene Daten für Privatversicherte

sind dagegen kaum verfügbar. **Tabelle 11** gibt eine Übersicht über die wesentlichen Charakteristika der berücksichtigten Veröffentlichungen.

Tabelle 11: Ausgewählte Publikationen der strukturierten Literaturrecherche zur MS-Pharmakoepidemiologie

Autor/ Jahr	Publikationstitel	Studiendesign	Daten- grundlage	Zeitraum	Auswahl der pharmakoepide- miologischen Endpunkte
Wild 2013	Pharmaceutical prescription for multiple sclerosis: evaluation of pharmaceutical consumption at private health insurance	retrospektive Routinedatenstudie mit 12.700 MS-Patienten	Daten der PKV	01/2006–12/2010	durchschnittliche Tagesdosen an MS-Medikation je Patient 2006–2010
Windt et al. 2013	Treatment of multiple sclerosis in Germany: an analysis based on claims data of more than 30.000 patients	retrospektive Routinedatenstudie mit 31.248 MS-Patienten	Daten der BARMER	01/2010–12/2010	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit DMT-Verordnung - Anteil der Patienten mit Verordnung über eine symptomatische Therapie
Höer et al. 2014	Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system	retrospektive Routinedatenstudie mit 30.400 MS-Patienten	Versorgungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern	04/2005–12/2009	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit DMT-Verordnung - Anteil der Patienten mit mehr als einer DMT-Verordnung
Petersen et al. 2014	Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance	retrospektive Routinedatenstudie mit fast 200.000 MS-Patienten	Daten des BVA	01/2010–12/2010	durchschnittlicher Anteil der Patienten mit DMT-Verordnung
Rommer et al. 2015	Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis – an observational study	retrospektive Registerauswertung mit 5.106 RMS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers	01/2006–12/2011	Ausmaß der Inanspruchnahme von Glukokortikoiden bei RMS-Patienten

Autor/ Jahr	Publikationstitel	Studiendesign	Daten- grundlage	Zeitraum	Auswahl der pharmakoepide- miologischen Endpunkte
Hansen et al. 2015	Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study	Retrospektive Routinedatenstudie mit 50.057 MS-Patienten	Daten des DAPI	01/2001–12/2009	<ul style="list-style-type: none"> - Medication possession ratio - DMT-Einnahmepersistenz
Wild 2015	The relevance of multiple sclerosis drugs in private health insurance (PHI)	retrospektive Routinedatenstudie mit Arzneimittelverordnungsdaten von 70 % der Privatversicherten	Daten der PKV	01/2007–12/2012	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlungsprävalenz Männer 2012 - Behandlungsprävalenz Frauen 2012
Skierlo et al. 2017	Symptomatic treatment in multiple sclerosis – interim analysis of a nationwide registry	Registerauswertung (Interimsanalyse) mit 5.113 MS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers	01/2002–12/2008	Wahrscheinlichkeit der (pharmakologischen und/oder nicht pharmakologischen) Behandlung der MS-Symptomatik
Ziemssen et al. 2017	Healthcare resource use and costs of multiple sclerosis patients in Germany before and during fampridine treatment	retrospektive Routinedatenstudie mit 562 Fampridin-Patienten	Health-Risk-Institute Research Datenbank	07/2011–12/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanteil mit kontinuierlicher DMT-Therapie - Patientenanteil mit diskontinuierlicher DMT-Therapie - Patientenanteil ohne DMT-Verordnung
Braune et al. 2018	Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry	retrospektive Registerauswertung mit 25.000 MS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers NTD	keine genauen Angaben	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten Schubereignis unter Dimethylfumarat vs. andere DMTs - Zeit bis zur Therapieunterbrechung der Indexmedikation

Autor/ Jahr	Publikationstitel	Studiendesign	Daten- grundlage	Zeitraum	Auswahl der pharmakoepide- miologischen Endpunkte
Rommer et al. 2019	Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry	retrospektive Registerauswertung mit 35.755 MS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers	01/2010–06/2016	Behandlungsprävalenz der MS-Symptomatik (pharmakologisch und nicht pharmakologisch)
Simbrich et al. 2019	Drug-use patterns and severe adverse events with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a cohort study based on German claims data	retrospektive Kohortenstudie auf Routinedatenbasis mit 15.377 MS-Patienten, die DMTs erhalten haben	Daten der GePaRD	01/2006–12/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanteil mit kontinuierlicher Therapie, Therapieunterbrechung für > 182 Tage und Therapiewechsel - verschiedene Inzidenzraten von Nebenwirkungen bei Neueinstellung auf DMTs
Flachenecker et al. 2020	Multiple sclerosis in Germany: updated analysis of the German MS Registry 2014–2018	retrospektive Registerauswertung mit 18.030 MS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers	01/2014–02/2018	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanteil mit Immuntherapie - Patientenanteil mit symptomatischer Therapie - Anteil der berufstätigen Patienten
Müller et al. 2020	Real-world treatment of patients with multiple sclerosis per MS subtype and associated healthcare resource use: an analysis based on 13.333 patients in Germany	retrospektive Kohortenstudie mit 13.333 MS-Patienten	Daten der AOK Plus und der AOK Baden-Württemberg	01/2011–12/2015	<ul style="list-style-type: none"> - DMT-Verschreibungsrate nach MS-Subtyp - DMT-Verschreibungsrate bei inzidenten MS-Patienten - Patientenanteil mit Zweitlinien- und Drittlinientherapie

Autor/ Jahr	Publikationstitel	Studiendesign	Daten- grundlage	Zeitraum	Auswahl der pharmakoepide- miologischen Endpunkte
Ohlmeier et al. 2020	Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: real world evidence based on German claims data	retrospektive Kohortenstudie mit 500 RRMS-Patienten mit hochaktivem Erkrankungsverlauf	Versorgungsdaten des Instituts für angewandete Gesundheitsforschung	01/2012–12/2016	<ul style="list-style-type: none"> - DMT-Verordnungsprävalenz bei RRMS-Patienten mit HDA im Jahr 2016 - Verordnungsprävalenz der Schubtherapie bei RRMS-Patienten mit HDA - Hospitalisierungsrate bei RRMS-Patienten mit HDA
Weih et al. 2020	Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im Register des ambulanten Netzwerkes NeuroTrans-Data (NTD)	retrospektive Registerauswertung (Stichprobe) mit über 21.000 MS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers NTD	01/2010–12/2018	Anteil unbehandelter MS-Patienten je Symptom
Thiel et al. 2020	The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results	prospektive Längsschnitt-Kohortenstudie mit 2.579 Schwangerschaftsdatensätzen von Frauen mit MS oder NMOSD	Daten des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Registers	01/2004–12/2020	DMT-Inanspruchnahme bei schwangeren MS-Patienten
Frahm et al. 2021	Treatment patterns in pediatric patients with multiple sclerosis in Germany – a nationwide claim-based analysis	retrospektive Querschnittsstudie mit 613 MS-Patienten	deutschlandweite ambulante GKV-Versorgungsdaten und Arzneimittelverordnungsdaten	01/2018–12/2018	DMT-Verordnungsprävalenz bei pädiatrischen Patienten

Autor/ Jahr	Publikationstitel	Studiendesign	Daten- grundlage	Zeitraum	Auswahl der pharmakoepide- miologischen Endpunkte
Braune et al. 2021	Impact of drug diversity on treatment effectiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Germany between 2010 and 2018: real-world data from the German NeuroTrans-Data multiple sclerosis registry	retrospektive Registerauswertung mit 17.553 RRMS-Patienten	Daten des Deutschen MS-Registers NTD	01/2010–12/2018	<ul style="list-style-type: none"> - Patientenanteil mit Verordnungen über DMTs - Zeit bis zum Therapiebeginn mit DMTs - Charakteristika des medikamentösen Therapiewechsels

BVA = Bundesversicherungsamt, DAPI = Deutsches Arzneiprüfungsinstitut, DMT = disease-modifying therapy, GePaRD = German Pharmacoepidemiological Research Database, GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, HDA = hochaktiver Krankheitsverlauf, MS = Multiple Sklerose, NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NTD = NeuroTransData, PKV = Private Krankenversicherung, RMS = schubförmige Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Der Anteil an MS-Patienten, denen eine Immuntherapie mit DMTs verordnet wurde, variiert von Studie zu Studie. Laut der Routinedatenstudie von Müller et al. (2020) haben nur 21,8 % der von 2012 bis 2013 inzidenten Patienten nach der Diagnosestellung eine medikamentöse Behandlung mit DMTs erhalten. Davon wurden rund 41 % mit IFN- β -Präparaten und rund 27 % mit Glatirameracetat behandelt (Müller et al. 2020). In einer retrospektiven Registerauswertung ermittelten Braune et al. (2021) für den Zeitraum von 2010 bis 2018 eine steigende Anzahl an RRMS-Patienten, die mindestens sechs Monate nach der Diagnosestellung erstmals eine medikamentöse Behandlung mit DMTs erhalten hatten (Braune et al. 2021). Gemäß einer Auswertung der German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) wurden Neuerkrankte im Zeitraum von 2006 bis 2013 größtenteils auf Glatirameracetat eingestellt (Simbrich et al. 2019).

Die Studienergebnisse zeigen zudem, dass nicht alle prävalenten MS-Patienten eine medikamentöse Dauertherapie erhalten. Je nach Untersuchungszeitraum und Datengrundlage wurde bei 40 bis 75 % der identifizierten MS-Erkrankten eine medikamentöse Behandlung mit DMTs durchgeführt (Höer et al. 2014; Petersen et al. 2014; Windt et al. 2013; Müller et al. 2020; Flachenecker et al. 2020). Der Anteil an MS-Patienten mit hochaktivem Erkrankungsverlauf und einer Behandlung mit mindestens einem DMT lag 2016 gemäß einer Analyse der Versorgungsdaten des Instituts für angewandte Gesundheits-

forschung bei rund 84 % (Ohlmeier et al. 2020). Eine Auswertung auf Basis von Daten des NTD-Registers ergab, dass von 2016 bis 2018 etwa 80 % der RRMS-Patienten eine Behandlung mit DMTs verordnet wurde (Braune et al. 2021).

Laut einer retrospektiven GKV-Routinedatenstudie wurde Rituximab im Jahr 2015 nur einem geringen Anteil der MS-Patienten verordnet (Müller et al. 2020). Einer Auswertung des Deutschen MS-Registers zufolge erhielten bis 2018 0,5 % der MS-Patienten Rituximab und 0,3 % der MS-Patienten Ocrelizumab (Flachenecker et al. 2020).

Basierend auf einer Auswertung des Deutschen Multiple Sklerose und Kinderwunsch Registers wurde ermittelt, dass 76 % der schwangeren MS-Patientinnen – vorwiegend im ersten Trimester – eine Behandlung mit DMTs erhalten hatten (Thiel et al. 2021). Bei pädiatrischen MS-Patienten wurden im Jahr 2018 gemäß einer populationsbezogenen, retrospektiven Querschnittsstudie am häufigsten IFN- β -Präparate und Fingolimod eingesetzt (Frahm et al. 2021).

Eine Auswertung des NTD-Registers ergab weiterhin, dass eine Behandlung mit Fingolimod gegenüber einer Therapie mit IFN- β -Präparaten, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid frühzeitiger unterbrochen wurde (Braune et al. 2018). Laut einer Routinedatenstudie mit Daten aus der GePaRD wurden Therapieunterbrechungen am häufigsten während einer Behandlung mit IFN- β -Präparaten und Natalizumab beobachtet (Simbrich et al. 2019). Darüber hinaus sind nach Untersuchungen der Daten des Deutschen Arzneiprüfungsinstituts (DAPI) und der GePaRD weniger als 50 % der DMT-Nutzer therapieadhärent (Hansen et al. 2015; Simbrich et al. 2019).

In einer Routinedatenstudie mit Krankenkassendaten der BARMER wurde gezeigt, dass rund die Hälfte der im Jahr 2010 selektierten MS-Patienten mit Glukokortikoid-Verordnungen zur Schubtherapie zuvor keine prophylaktische Behandlung mit DMTs erhalten hatten (Windt et al. 2013). Weiter ergab eine Auswertung des deutschen MS-Registers zur Inanspruchnahme von Glukokortikoiden bei MS-Patienten im Beobachtungszeitraum zwischen 2006 und 2011, dass die Verordnungsprävalenz von etwa 65 % auf etwa 55 % abgenommen hatte (Rommer et al. 2015).

Eine weitere Auswertung des deutschen MS-Registers nach Rommer et al. (2019) zeigte, dass die medikamentöse Therapie der MS-Symptomatik größtenteils im Falle einer MS-bedingten Spastik sowie bei Depressionen erfolgte. Dagegen wurden andere Symptome, wie z. B. Fatigue, nur in einem geringeren Ausmaß behandelt (Rommer et al. 2019). Windt et al. (2013) ermittelten im Rahmen einer Routinedatenstudie für

symptombezogene MS-Arzneimittel im Jahr 2010 außerdem eine Verordnungsprävalenz von 63 %, wobei Frauen etwas häufiger symptomatisch behandelt wurden als Männer.

4 Ableitung versorgungsrelevanter Fragestellungen und Zielsetzung

Für den Großteil der MS-Patienten wird in Leitlinien zur Prävention der Behinderungsprogression eine medikamentöse Behandlung mit DMTs empfohlen (DGN 2014; Montalban et al. 2018; Hemmer et al. 2023). Bisherige Routinedatenanalysen zur Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln auf Basis von Abrechnungsdaten der GKV haben gezeigt, dass in der deutschen Routineversorgung nicht alle MS-Patienten eine medikamentöse Therapie mit DMTs erhalten hatten (Windt et al. 2013; Höer et al. 2014; Petersen et al. 2014; Müller et al. 2020; Holstiege et al. 2022). Die Zeiträume der Datenerhebungen dieser Analysen lagen mit einer Ausnahme allesamt vor dem Jahr 2016 und bilden aktuelle Entwicklungen der Versorgung, z. B. durch neue Therapieoptionen, nicht hinreichend ab. Lediglich Holstiege et al. (2022) haben eine Routinedatenanalyse mit Abrechnungsdaten bis 2019 durchgeführt.

Insbesondere im Hinblick auf den Zeitraum nach dem Jahr 2015 ergeben sich daher Forschungslücken. Dieser Zeitraum ist angesichts einer steigenden Diagnoseprävalenz der MS und der Verfügbarkeit einer Reihe neuer DMTs ab 2016 allerdings von großer Bedeutung (Holstiege et al. 2017). Zwar liegt für den Zeitraum von 2014 bis 2018 von Flachenecker et al. eine Auswertung des deutschen MS-Registers zur medikamentösen Versorgung von MS-Patienten vor, diese ist jedoch aufgrund der zentrenbasierten Rekrutierung auf ein spezielles Patientenkontingent beschränkt. Es ist anzunehmen, dass spezialisierte Zentren vorwiegend MS-Patienten behandeln, die eine medikamentöse Behandlung mit DMTs erhalten, sodass MS-Patienten ohne krankheitsmodifizierende Therapie in der Registerauswertung unterrepräsentiert wären. Abrechnungsdaten der GKV sind hingegen unabhängig von der Versorgungseinrichtung. In der Routinedatenanalyse dieser Arbeit, die auf Daten der TK basiert, soll daher der Anteil der MS-Patienten in der ambulanten Versorgung erhoben werden, die im Vierjahreszeitraum von 2017 bis 2020 eine Immuntherapie mit DMTs erhalten haben. Im Vergleich zur bis dato jüngsten Routinedatenanalyse von Holstiege et al. (2022) wird im Rahmen der vorliegenden Analyse ein weiteres Jahr betrachtet. Dies ermöglicht auch eine Analyse der Wirkstoffe Ozanimod (Zeposia[®]) und Siponimod (Mayzent[®]), die im Jahr 2020 auf den Markt gebracht wurden.

Der Einsatz von DMTs wie Alemtuzumab (Lemtrada[®]), Cladribin (Mavenclad[®]), Fingolimod (Gilenya[®]) oder Natalizumab (Tysabri[®]), ist zum Teil mit dem Risiko potenziell

schwerwiegender Nebenwirkungen wie der PML behaftet und erfordert eine engmaschige Therapieüberwachung. In der Arzneimittelfachinformation der DMTs wird beschrieben, dass ihr Einsatz nur durch in der MS-Therapie erfahrene Neurologen erfolgen sollte (Rote Liste 2022a). Zum Anteil der Verordnungen über DMTs, die durch Fachärzte der Neurologie ausgestellt werden, liegen für die deutsche Routineversorgung bisher keine Daten vor. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher erstmals ermittelt werden, inwieweit DMTs tatsächlich nur durch Fachärzte verordnet werden.

Der anti-CD20-Antikörper Rituximab nimmt in der MS-Therapie eine Sonderrolle ein, da er für diese Indikation nicht zugelassen ist, in der deutschen Leitlinie jedoch empfohlen wird. Rituximab wird im Off-Label-Use sowohl in der bis einschließlich 2017 gültigen S2e-Leitlinie als auch in der aktuellen S2k-Behandlungsleitlinie als medikamentöse Behandlungsalternative aufgeführt (DGN 2014; Hemmer et al. 2023). Darüber hinaus zählt Rituximab in Schweden zu den am häufigsten angewendeten DMTs (Berntsson et al. 2018). Die Datenlage zum Stellenwert von Rituximab bei MS in der deutschen GKV ist allerdings begrenzt, da bisherige Studien keine konkrete Unterscheidung zwischen Off-Label-Use und regulärem Einsatz vornehmen (Müller et al. 2020; Flachenecker et al. 2020). Damit ist ungewiss, inwieweit der bisher dokumentierte Einsatz von Rituximab bei MS-Patienten auf Komorbiditäten mit offiziell zugelassenen Indikationen zurückzuführen ist. In der Routinedatenanalyse der vorliegenden Arbeit wird für den Einsatz von Rituximab zur Behandlung von MS-Patienten der Off-Label-Use erstmals vom In-Label-Use abgegrenzt.

Glatirameracetat gehört derzeit zu der kleinen Gruppe von DMTs, deren Patentschutz bereits abgelaufen ist. Neben dem Originalpräparat Copaxone® steht mit Cliff® ein bezogen auf den Listenpreis günstigeres Generikum (Nachahmerpräparat) zur Verfügung. Bisher gibt es jedoch keine Daten zur Verordnungsprävalenz von generischem Glatirameracetat in der deutschen Routineversorgung.

Fampridin ist zurzeit das einzige zugelassene Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Gehbehinderung bei MS. Zur Identifikation von respondierenden Patienten wird seitens der Fachinformation ein zwei- bis vierwöchiger Anfangstherapieversuch mit anschließendem Gehfähigkeitstest gefordert. Zur Bewertung der Gehfähigkeit wird die Durchführung des T25FW oder die Anwendung der MSWS-12 empfohlen (Rote Liste 2020b). Derzeit gibt es keine Versorgungsdaten zum Patientenanteil mit längerfristiger Fampridin-Therapie in der GKV.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Routinedatenanalyse versorgungsrelevante Fragestellungen zur Inanspruchnahme der medikamentösen Therapie von MS-Patienten in der realen Versorgung zu untersuchen und zu diskutieren. In den Fragestellungen finden die Implementierung von Leitlinienempfehlungen, Angaben der Arzneimittelfachinformationen sowie wirtschaftliche Aspekte aus der ärztlichen Verordnungspraxis besondere Berücksichtigung. Im Einzelnen werden folgende Fragestellungen behandelt:

- Wie hoch ist der Anteil an MS-Patienten in der ambulanten Routineversorgung, die im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2020 eine medikamentöse Behandlung mit DMTs erhalten haben?
- Werden DMTs ausschließlich durch Fachärzte der Neurologie verordnet?
- Wie hoch ist der Anteil an MS-Patienten mit ambulanter Schubtherapie, die zuvor keine Immuntherapie mit DMTs erhalten haben?
- Welchen Stellenwert hat Rituximab derzeit als Off-Label-Option zur MS-Behandlung in der ambulanten Routineversorgung?
- Welcher Stellenwert kommt Nachahmerprodukten von Glatirameracetat in der ambulanten Verschreibungspraxis zu?
- Wie hoch ist der Patientenanteil mit Fampridin-Therapie, deren Behandlungszeitraum den in der Fachinformation geforderten zwei- bis vierwöchigen Anfangstherapiezeitraum überschreitet?

Die Antworten auf die Fragen tragen dazu bei, mögliche Fehlversorgungen von MS-Patienten in der ambulanten Routineversorgung zu identifizieren. Dadurch lassen sich Implikationen für die medikamentöse Versorgung von MS-Patienten ableiten, und es kann identifiziert werden, welchen Punkten in künftigen Forschungsprojekten nachgegangen werden sollte.

5 Methodik der quantitativen Datenerhebung zur Inanspruchnahme von MS-Arzneimitteln

Das vorliegende Kapitel befasst sich mit der Methodik der Routinedatenanalyse zur Untersuchung der medikamentösen Therapie von MS-Patienten in der GKV.

5.1 Zeitraum und Auswahlkriterien der Datenerhebung

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden GKV-Routinedaten der TK aus dem Vierjahreszeitraum von 2017 bis 2020 genutzt. Der gewählte Zeitraum ist auf die zeitlich begrenzte Verfügbarkeit der ambulanten Diagnosedaten zurückzuführen, die nur vier Jahre rückwirkend abrufbar sind. Für die Routinedatenanalyse wurden insbesondere die Stammdaten der Versicherten, die Abrechnungsdaten der ambulanten (§ 295 SGB V) und stationären Versorgung (§ 301 SGB V) sowie die Arzneimittelverordnungsdaten (§ 300 SGB V) herangezogen. Die Verwendung der Daten erfolgte in anonymisierter Form. Durch eine eindeutige Fallkennung konnten die verschiedenen Datensätze relational verknüpft werden, ohne dass auf die Identität der Versicherten rückzuschließen ist.

Der zur Identifizierung von MS-Patienten angewendete Aufgreifalgorithmus basiert auf den MS-Diagnosecodes der ICD-10-GM-Klassifikation. Ambulante Diagnosedaten wurden aufgrund ihrer schlechten Kodierqualität einer internen Diagnosevalidierung unterzogen. Validität ist laut eigener Definition gegeben, wenn für einen Versicherten ambulante MS-Diagnosen in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen vorliegen, von denen mindestens eine Diagnose durch einen Neurologen dokumentiert wurde. Die Diagnosestellung durch einen Neurologen wurde anhand des Fachgruppenschlüssels der Lebenslangen Arztnummer (LANR) verifiziert. Die LANR ist eine neunstellige Nummer, die von der jeweils zuständigen KV an alle Vertragsärzte, Krankenhausärzte und Psychotherapeuten vergeben wird (KBV 2019). Die achte und neunte Ziffer der LANR kennzeichnen die Facharztgruppe (KBV 2019). Die Zugehörigkeit des behandelnden Arztes zur Fachgruppe Neurologie ist innerhalb der LANR durch die endständigen Ziffern fünf und drei (53) bzw. fünf und eins (51) ersichtlich (KBV 2019).

Medizinhistorisch wurden früher Neurologen und Psychiater unter dem Begriff des Nervenheilkundlers (Fachgruppenschlüssel 51) subsumiert. Da die Facharztbezeichnung „Nervenheilkundler“ seit geraumer Zeit in Deutschland nicht mehr erworben werden kann, handelt es sich um eine „aussterbende Arztgruppe“. Inzwischen

erfolgt die Differenzierung in zwei eigenständige Fachgruppen (Thieme Verlagsgruppe 2012). Der Facharzt für Neurologie ist durch den Fachgruppenschlüssel 53 und der Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie durch den Fachgruppenschlüssel 58 gekennzeichnet.

2020 waren in Deutschland 8.355 Fachärzte der Neurologie (Fachgruppenschlüssel 53) tätig (BÄK 2021). Zudem gab es noch ca. 2.000 Nervenheilkundler, die auch neurologisch tätig sein können (BÄK 2021). Um alle neurologisch tätigen Ärzte in der Auswertung zu berücksichtigen, wurden daher die Fachgruppenschlüssel 53 und 51 beide aufgegriffen.

Zur Untersuchung der Arzneimittelverordnungen für die identifizierten MS-Patienten wurde die ATC/DDD-Klassifikation (siehe Kapitel 5.2.3) verwendet. Die berücksichtigungsfähigen ATC-Codes sind in **Tabelle 12** dargestellt.

Tabelle 12: Berücksichtigungsfähige ATC-Codes zur Analyse der Inanspruchnahme von Arzneimitteln durch MS-Patienten
Darstellung nach BfArM (2022a)

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code
krankheitsmodifizierende Therapie (DMT)	
Rituximab off-label (Mabthera® und Biosimilars)	L01XC02; ab 2022: L01FA01
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal® MS)	L01DB07
IFN-β-1a (Avonex® und Rebif®)	L03AB07
IFN-β-1b (Betaferon® und Extavia®)	L03AB08
PEG-IFN-β-1a (Plegridy®)	L03AB13
Glatirameracetat (Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ®)	L03AX13
Natalizumab (Tysabri®)	L04AA23
Fingolimod (Gilenya®)	L04AA27
Teriflunomid (Aubagio®)	L04AA31
Alemtuzumab (Lemtrada®)	L04AA34
Ocrelizumab (Ocrevus®, seit 2018)	L04AA36
Ozanimod (Zeposia®, seit 2020)	L04AA38
Cladribin (Mavenclad®, seit 2018)	L04AA40
Siponimod (Mayzent®, seit 2020)	L04AA42
Azathioprin (Imurek® und Generika)	L04AX01
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	N07XX09; ab 2020: L04AX07

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code
Schubtherapie	
Methylprednisolon (Generika)	H02AB04, H02AB54
andere Glukokortikoide ohne Methylprednisolon (Generika)	H02AB
Glukokortikoide zur systemischen Anwendung (Generika)	H02BX
symptomatische Therapie	
Nabiximols (Sativex®)	N02BG10
Fampridin (Fampyra®)	N07XX07
Botulinumtoxin Typ A (Botox®, Dysport® und Xeomin®)	M03AX21
Baclofen (Lioresal® und Generika)	M03BX01
Tizanidin (Sirdalud® und Generika)	M03BX02
Antidepressiva (Generika)	N06
Substanzen zur Therapie bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz (Generika)	G04BD

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, DMT = disease-modifying therapy, IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Der Wirkstoff Dimethylfumarat fällt seit dem 1. Januar 2020 unter den ATC-Code L04AX07 (zuvor: N07XX09). Auch für Rituximab wurde zum 1. Januar 2022 ein neuer ATC-Code vergeben: L01FA01 (zuvor: L01XC02). Mit Einführung eines neuen ATC-Codes werden im Data Warehouse der TK grundsätzlich alle zurückliegenden Arzneimittelverordnungen auf den neuen Code umkodiert. Da die Datenziehung für die Routinedatenanalyse erst im Januar 2022 erfolgte, ist für beide Wirkstoffe der geänderte ATC-Code maßgebend. Zur Sicherheit wurden jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum dennoch jeweils beide ATC-Codes der genannten Wirkstoffe aufgegriffen.

Die Basis für die folgende Sekundärdatenanalyse bildeten die routinemäßig erfassten Daten der TK der Jahre 2017 bis 2020. Die TK ist in Deutschland die größte gesetzliche Krankenkasse, die im Untersuchungszeitraum 9,9 Mio. (2017) bis 10,7 Mio. Menschen (2020) versicherte (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Versichertenzahlen der TK im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2020
Darstellung nach Die Techniker (2021)

Versicherungsjahr	Anzahl Versicherungsnehmer
2017	9,9 Mio.
2018	10,2 Mio.
2019	10,5 Mio.
2020	10,7 Mio.

5.2 Zusammensetzung der verwendeten Daten

Im Data Warehouse der TK sind verschiedene Datenkategorien enthalten. Die für die Routinedatenanalyse relevanten Kategorien und ihre Merkmale werden im Folgenden erläutert.

5.2.1 Stammdaten

Stammdaten enthalten versichertenbezogene Merkmale wie den Vor- und Nachnamen, das Geschlecht, die Postleitzahl des aktuellen Wohnorts und das Geburtsdatum. Darüber hinaus wird auch die Versichertenzeit erfasst (Grobe und Ihle 2014). Durch Wechsel der Krankenversicherung, Geburt oder Tod ist die Population der Versicherten Änderungen unterworfen.

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden ausschließlich durchgängig Versicherte betrachtet. Als solche gelten Versicherte, die – wie von (Wagner 2014) vorgeschlagen – in einem einjährigen Beobachtungszeitraum mindestens 360 bzw. 361 von 365 bzw. 366 Tagen versichert waren. Die Zulässigkeit einer bis zu fünftägigen Abweichung ermöglicht es, dass die Zielpopulation auch Versicherte enthält, deren Versicherungszeit administrativ bedingt kurze Unterbrechungen aufgrund einer Umstellung des Versicherungsstatus aufweist. Der Versicherungsstatus ändert sich z. B. bei Übergang von der Familien- in die Pflichtversicherung oder bei Eintritt von Arbeitslosigkeit.

5.2.2 KV-Daten der ambulant-ärztlichen Versorgung

Durch die Einführung des GKV-Modernisierungsgesetzes sind die Kassenärztlichen Vereinigungen gemäß § 295 SGB V seit dem Jahr 2004 dazu verpflichtet, im Rahmen der abrechnungsbezogenen Datenübermittlung an die gesetzlichen Krankenkassen Daten mit einem Versichertenbezug zu übermitteln. Ein Abrechnungs- bzw.

Behandlungsfall umfasst Daten über alle in einem Quartal für einen Versicherten vertragsärztlich erbrachten medizinischen Leistungen. Die übermittelten Daten umfassen Fall-, Diagnose- sowie Leistungs- und Entgeltdaten. Zu den Falldaten zählen u. a. die Betriebsstättennummer (BSNR) des behandelnden sowie falls zutreffend überweisenden Arztes. Im Falle einer fachärztlichen Überweisung enthalten die Falldaten zudem die LANR des überweisenden Arztes. Unter die Diagnosedaten fallen insbesondere die nach ICD-10-GM kodierten Diagnosen. Wesentliche Leistungs- und Entgeltdaten sind die LANR des behandelnden Arztes sowie der Punktwert und/oder die Eurowerte der nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) im jeweiligen Quartal abgerechneten Leistungen (Grobe und Dräther 2014).

ICD-10-GM-Diagnosen

Die Diagnosekodierung in der vertragsärztlichen Versorgung erfolgt in Deutschland sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich auf Basis der ICD-10-GM. Es handelt sich dabei um eine an das deutsche Gesundheitssystem angepasste Fassung der durch die World Health Organization (WHO) ausgegebenen Klassifikation ICD-10-WHO. Die Ausgabe der deutschen Modifizierung erfolgt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bzw. seit dem 1. Mai 2020 durch das BfArM, in welches das DIMDI zu diesem Zeitpunkt eingegliedert wurde (BfArM 2023a). Die Aktualisierung und Überarbeitung der amtlichen Diagnoseklassifikation wird im jährlichen Abstand vorgenommen (BfArM 2023b).

Die ICD-10-GM-Diagnosecodes sind alphanumerisch aufgebaut und können bis zu fünf Stellen umfassen (BfArM 2023d). **Tabelle 14** beinhaltet eine Auflistung der ICD-10-GM Diagnosecodes mit Relevanz für die MS.

Tabelle 14: MS-spezifische ICD-10-GM-Diagnosekodierungen
Darstellung nach BfArM (2020)

ICD-10-GM-Code	MS-Subtyp
G35.–	MS allgemein
G35.0	Erstmanifestation der MS
G35.1–	RRMS
G35.2–	PPMS
G35.3–	SPMS
G35.9	MS, nicht näher bezeichnet

ICD-10-GM = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision German Modification, MS = Multiple Sklerose, PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose, RRMS = schubförmig remittierende Multiple Sklerose, SPMS = sekundär progrediente Multiple Sklerose

Die Viersteller G35.1– bis G35.3– können jeweils um eine weitere Stelle ergänzt werden:

- 0: ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
- 1: mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression

Im ambulanten Bereich ist neben der Kodierung nach ICD-10-GM die Angabe von Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit obligatorisch (DIMDI 2010). Dagegen ist deren Verwendung im stationären Bereich verboten (DIMDI 2010). **Tabelle 15** gibt einen Überblick über die Zusatzkennzeichen zur Diagnosesicherheit.

Tabelle 15: Zusatzkennzeichen zur Diagnosesicherheit
Darstellung nach DIMDI (2019)

Zusatzkennzeichen zur ICD-10-Diagnose	Beschreibung
V	Verdachtsdiagnose
Z	(symptomloser) Zustand nach der betreffenden Diagnose
A	ausgeschlossene Diagnose
G	gesicherte Diagnose

ICD-10-GM = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision German Modification

Da im ambulanten Sektor pro Abrechnungsfall derzeit keine Hierarchisierung in Haupt- und Nebendiagnosen vorgenommen wird, ist die Zuordnung von ärztlichen Leistungen oder Arzneimittelverordnungen zu einer Diagnose teilweise nicht eindeutig möglich (Windt 2010). Hilfsweise wird daher die Wiederholung einer Diagnosekodierung in unter-

schiedlichen Quartalen als Methode zur Selektion der tatsächlich Erkrankten herangezogen (Windt 2010).

5.2.3 Arzneimittelverordnungsdaten

Arzneimittelverordnungsdaten resultieren aus der Abrechnung von öffentlichen Apotheken mit den jeweiligen Krankenkassen. Sie betreffen folglich ausschließlich den ambulanten Bereich. Die Übermittlung der Abrechnungsdaten an die Krankenkassen ist in § 300 SGB V geregelt. Basis der Verordnungsdaten bilden die von Ärzten ausgestellten Rezepte über verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Verordnungen über verschreibungspflichtige Arzneimittel werden vorwiegend auf einem speziellen Verordnungsformular, dem sogenannten Muster-16-Rezept, erstellt (KBV 2020). Muster-16-Rezepte enthalten von der behandelnden Arztpraxis aufgebrachte Informationen, z. B. die LANR und die BSNR des behandelnden Arztes, das Rezeptausstellungsdatum und die Versichertenidentifikationsnummer, sowie von der beliefernden Apotheke aufgebrachte Informationen, wie die jeweilige Pharmazentralnummer (PZN), die Anzahl und den AVP der abgegebenen Präparate und das Abgabedatum.

Die PZN ist ein bundeseinheitlicher Schlüssel zur Identifikation von Arzneimittelpräparaten. Sie kennzeichnet ein Arzneimittelpräparat unter dem vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Handelsnamen in der jeweiligen Dosierstärke, Darreichungsform und Packungsgröße eindeutig. Die PZN ist eine achtstellige Nummer, die von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vor der Markteinführung vergeben wird (IFA 2019). Jede PZN wird nur einmal vergeben. Die in einer PZN kodierten Informationen können beispielsweise in der LAUER-TAXE® eingesehen werden (Neubauer et al. 2014).

Zur Untersuchung der Arzneimittelverordnungen wurde im Rahmen der Routinedatenanalyse die ATC/DDD-Klassifikation verwendet, die nachfolgend erläutert wird.

ATC-Klassifikation

Bei der ATC-Klassifikation handelt es sich um eine amtliche Klassifikation für pharmakologische Wirkstoffe. Die Klassifikation der Wirkstoffe erfolgt nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften. Das wichtigste Klassifizierungskriterium ist das Hauptanwendungsgebiet des Arzneimittels. Pro Arzneimittel wird in der Regel ein einziger ATC-Code zugewiesen, auch wenn die Zulassung neben dem Hauptanwen-

dungsgebiet weitere Indikationsgebiete umfasst. Zu den ATC-Codes wird jeweils eine definierte Tagesdosis (DDD) vergeben, die als angenommene tägliche Erhaltungsdosis eines Arzneimittels in der jeweiligen Hauptindikation bei erwachsenen Patienten definiert ist. Die DDD ist eine theoretische Vergleichseinheit, die nicht notwendigerweise mit der tatsächlich empfohlenen oder verordneten Tagesdosis übereinstimmt (Fricke et al. 2019).

Die amtliche ATC-Klassifikation stellt eine Anpassung der WHO-ATC-Klassifikation an die Besonderheiten des deutschen Arzneimittelmarktes dar. Die Ausgabe der amtlichen ATC-Klassifikation erfolgt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit durch das DIMDI bzw. seit dem 1. Mai 2020 durch das BfArM (BfArM 2022b).

Im ATC/DDD-System erfolgt die Klassifizierung pharmakologischer Wirkstoffe innerhalb einer Hierarchie auf fünf Ebenen im Rahmen einer alternierend alphanumerischen Notation (Bestmann et al. 2014). Jede Ebene geht mit einer oder zwei Stellen in den siebenstelligen ATC-Code ein.

Die erste Ebene beinhaltet 14 anatomische/pharmakologische Hauptgruppen, die auf der zweiten, dritten und vierten Ebene anhand therapeutischer, pharmakologischer und chemischer Kriterien weiter spezifiziert werden. Die fünfte Ebene benennt den Wirkstoff (Fricke et al. 2019). Die Zusammensetzung eines ATC-Codes wird in **Abbildung 6** am Beispiel der IFN- β -Präparate exemplarisch dargestellt.

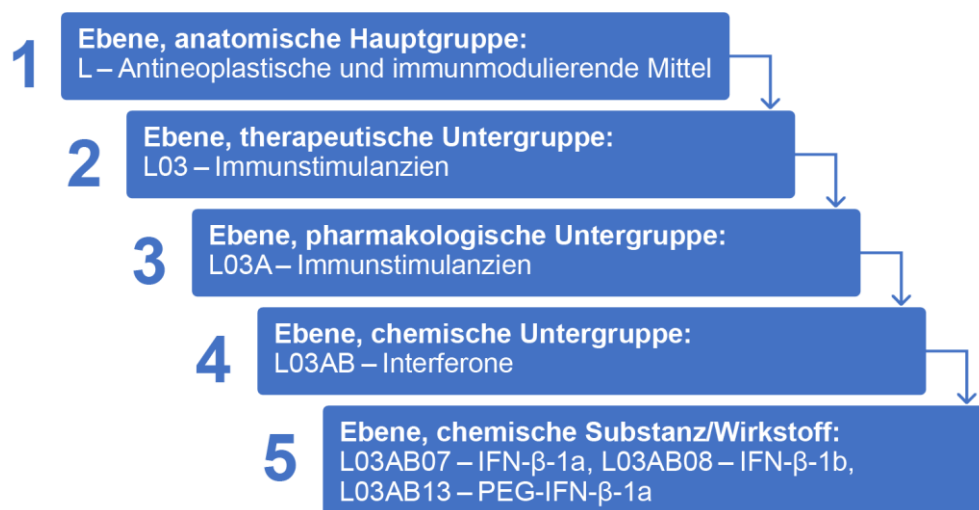


Abbildung 6: Die fünf Ebenen des ATC/DDD-Klassifikationssystems am Beispiel von IFN- β -1a, IFN- β -1b und PEG-IFN- β -1a
Darstellung nach (WidO 2020)
IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

5.2.4 Daten zu Krankenhausbehandlungen

Die Vergütung von Krankenhausleistungen wegen somatischer Beschwerden erfolgt in Deutschland seit 2004 verpflichtend auf Basis des G-DRG-Systems (G-DRG: German Diagnosis Related Group), das sich von der Australien-Refined-DRG-Systematik ableitet (Rochell und Roeder 2003; Swart et al. 2014). Bei einem DRG-System handelt es sich um ein „medizinisch-ökonomisches Klassifikationssystem zur Zuordnung stationärer Krankenhaufälle in Fallgruppen mit ökonomischer Ähnlichkeit auf Basis ihrer Diagnosen“ (Swart et al. 2014, S. 507). Das G-DRG-System ist ein lernendes System, das durch Plausibilitäts- und Konformitätsprüfungen eine jährliche Aktualisierung und Weiterentwicklung durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) in Abstimmung mit den Selbstverwaltungspartnern² erfährt (InEK 2019e). Die Weiterentwicklung der G-DRG-Version 2019 trägt die Bezeichnung aG-DRG-System (InEK 2019a). In der für das Berichtsjahr 2020 aktuellen Version werden erstmals die Pflegepersonalkosten aus der G-DRG-Systematik ausgegliedert. Der Gruppierungsalgorithmus im G-DRG-System sieht vorwiegend eine Falleinordnung in organ-systembezogene Hauptdiagnosegruppen (Major Diagnostic Category, MDC) anhand der nach ICD-10-GM kodierten Hauptdiagnose vor (Rochell und Roeder 2003; InEK 2019b). Die Sachkosten für Arzneimittel werden im Rahmen verschiedener Kostenartengruppen eines modularen Kalkulationsschemas aufgeführt (DKG et al. 2016). Anders als im ambulanten Bereich erfolgt die abrechnungsbezogene Abbildung pharmakologischer Interventionen im G-DRG-System somit nicht durch ATC-Codes. Kostenintensive Arzneimittel, wie im Jahre 2020 z. B. der im Rahmen der MS-Eskalationstherapie zugelassene Wirkstoff Natalizumab, werden im Rahmen des Fallpauschalen-Katalogs nach § 17b Abs. 1 Satz 4 KHG gemäß § 5 Abs. 1 außerhalb der DRGs in Form von Zusatzentgelten vergütet (InEK 2019d). Die Deutschen Kodierrichtlinien operationalisieren eine einheitliche Eingruppierung vergleichbarer Krankenhaufälle bzw. Versicherter unter der gleichen DRG zum Zweck der Sicherung einer leistungsbezogenen Vergütung der Krankenhäuser (InEK 2019c).

Für die Abrechnung erhalten die gesetzlichen Krankenkassen gemäß § 301 SGB V die Leistungsdaten der stationären Versorgung. Pro Behandlungsfall sind obligat ein Aufnahmesatz, ein Rechnungssatz sowie mindestens eine Entlassungsanzeige zu übermitteln. Die Entlassungsanzeige enthält die den Entlassungen oder Verlegungen zu-

² Zu den Selbstverwaltungspartnern zählen der GKV-SV, der Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV) und die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG).

grunde liegenden Hauptdiagnosen sowie bis zu 40 weitere Nebendiagnosen. Anders als in den Routinedaten der ambulanten Versorgung, die nur quartalsgenaue Informationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bieten, sind im Merkmalsumfang der Daten zu Krankenhausbehandlungen genaue Datumsangaben enthalten.

5.3 Patientenselektion

Die Selektion der Zielpopulation erfolgte in zwei Schritten (**Abbildung 7**). Im ersten Schritt wurden aus den Stammdaten Versicherte identifiziert, die vom 1. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2020 einen durchgängigen Versicherungszeitraum mit maximal fünf Tagen Abweichung aufwiesen (vgl. Kapitel 5.2.1).

Im zweiten Schritt wurden aus der Population der durchgängig Versicherten die an MS erkrankten Patienten selektiert. Dies erfolgte anhand der ICD-10-GM-Diagnosecodes. Aufgegriffen wurden jene Codes, die mit dem Dreisteller „G35.–“ begannen. Als MS-Patienten wurden Versicherte definiert, für die im Beobachtungszeitraum mindestens eine stationäre MS-Hauptentlassungsdiagnose, eine stationäre MS-Nebendiagnose und/oder zwei ambulante MS-Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „G“ analog des im (Morbi-)RSA angewendeten M2Q-Kriteriums (innerhalb von 365 Tagen in zwei unterschiedlichen Quartalen) vorlagen. Über den (Morbi-)RSA hinausgehend wurden aus Gründen der Vollständigkeit auch ambulante MS-Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „Z“ aufgegriffen. Eine weitere Voraussetzung für den Einbezug von Patienten mit ambulanten Diagnosen war, dass mindestens eine der Diagnosen durch einen Neurologen dokumentiert worden war. Ausgeschlossen wurden Versicherte, die im Untersuchungszeitraum nicht durchgängig im Sinne der zuvor dargelegten Definition versichert waren oder den Aufgreifalgorithmus nicht erfüllten.

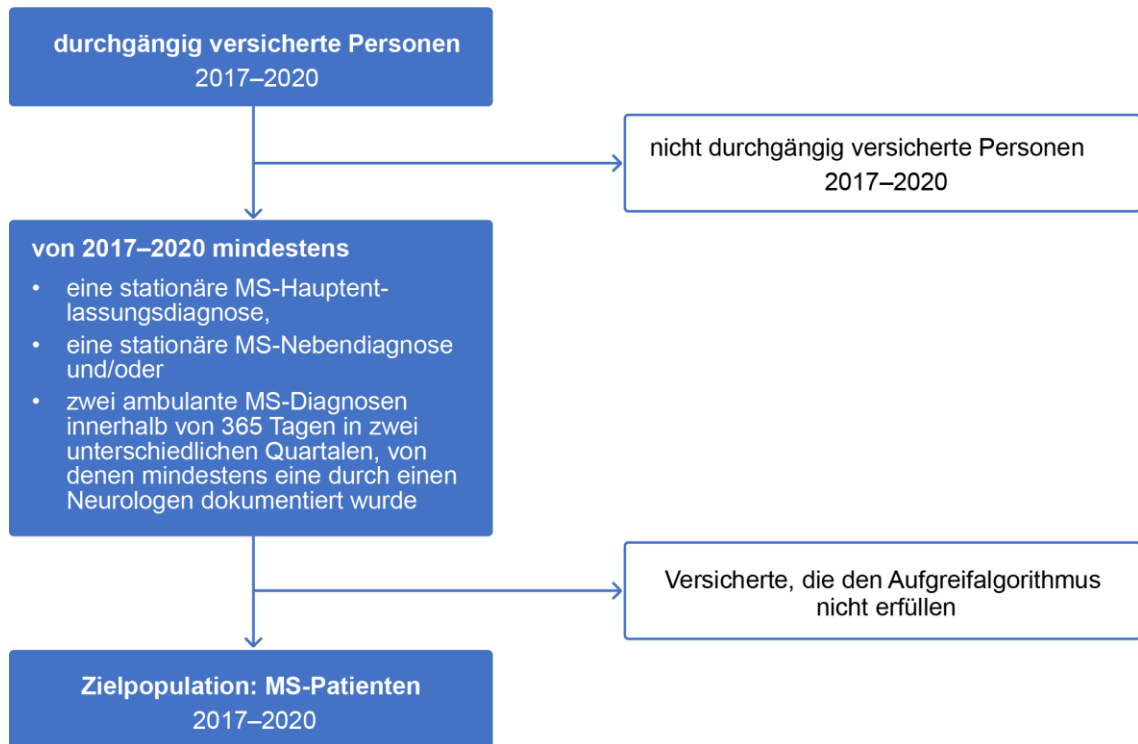


Abbildung 7: Aufgreifalgorithmus zur Selektion der Zielpopulation
MS = Multiple Sklerose

5.4 Zielvariablen

Zur Charakterisierung der Zielpopulation werden die Merkmale „Geschlecht“, „Alter“ und „MS-Diagnose-Subtyp“ verwendet. Bei den Merkmalen „Geschlecht“ und „MS-Diagnose-Subtyp“ handelt es sich um nominale Variablen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie nicht in eine natürliche Reihenfolge gebracht werden können. Das „Alter“ weist als metrische Variable das höchstmögliche statistische Skalenniveau auf. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Merkmal „Alter“ klassiert ausgewertet. Als Stichtag der Altersbestimmung für die Zielpopulation wurde der 31. Dezember 2020 zugrunde gelegt, da zu diesem Zeitpunkt alle MS-Patienten identifiziert waren.

Aus der Zielpopulation wurden Patienten selektiert, die in der ambulanten Versorgung Verordnungen über MS-spezifische Arzneimittel (Zielvariablen) erhalten hatten. Die Selektion erfolgte anhand der MS-relevanten ATC-Codes, die in **Tabelle 12** dargestellt sind.

Als Hauptvariablen der in Kapitel 4 beschriebenen Fragestellungen wurden die Gruppen „DMTs“, „Arzneimittel zur symptombezogenen Therapie“ und „Arzneimittel zur Schub-

therapie“ definiert (**Abbildung 8**). Es handelt sich bei allen Zielvariablen um nominale Variablen.

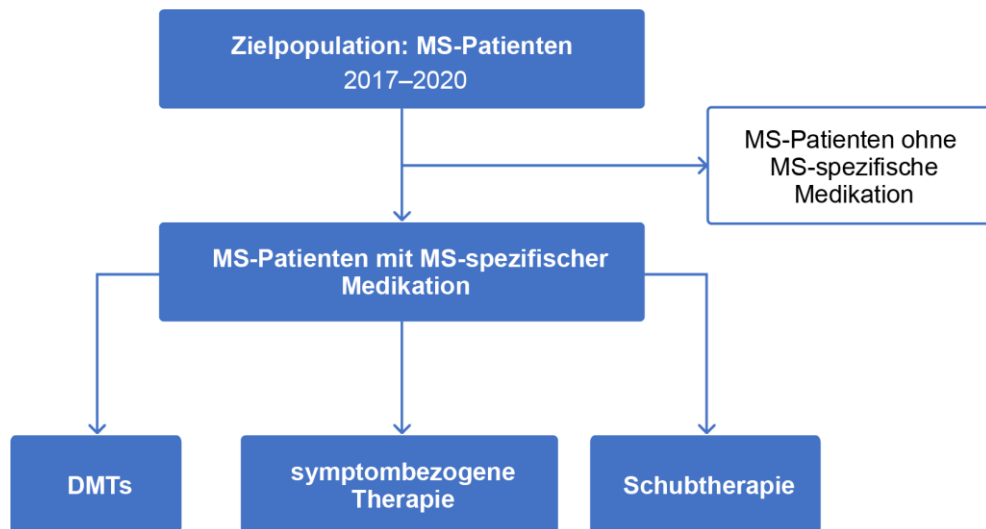


Abbildung 8: Selektion von MS-Patienten mit Arzneimitteltherapie
DMT = disease-modifying therapy, MS = Multiple Sklerose

Für die zur MS-Behandlung eingesetzten Wirkstoffe in den drei Gruppen wurden die Verordnungsprävalenzen im Beobachtungszeitraum erhoben. Weitere Ausführungen hierzu erfolgen in Kapitel 5.6. Einzelfallbezogen wurden weitere Selektionen vorgenommen. Diese sind in den folgenden Unterkapiteln 5.4.1, 5.4.2 und 5.4.3 dargestellt.

5.4.1 DMTs

Die für die Zielvariable DMTs ausgewerteten Ausprägungen/Differenzierungen werden in **Abbildung 9** dargestellt.

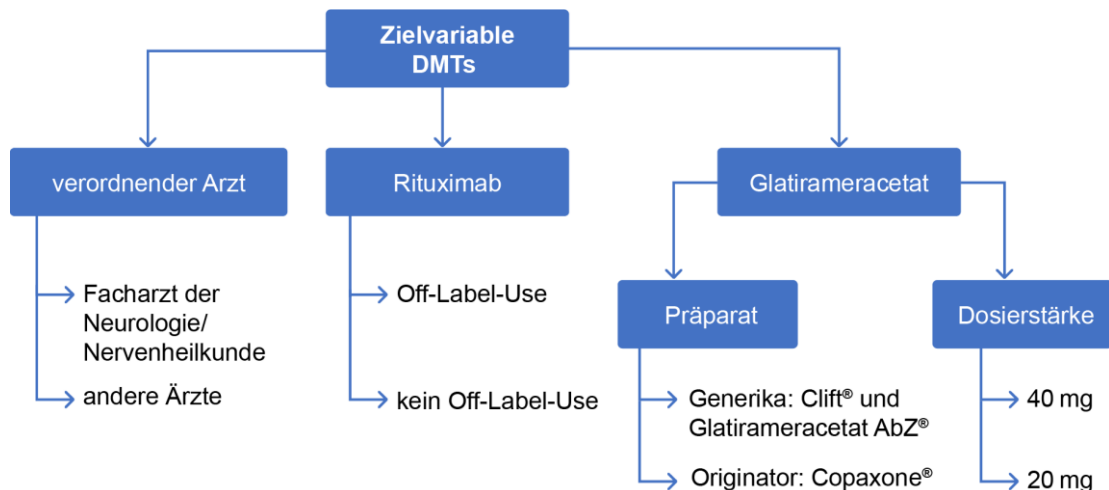


Abbildung 9: Ausprägungen der Zielvariable „DMTs“
DMT = disease-modifying therapy

5.4.1.1 Verordnender Facharzt

Bei der Bestimmung der Verordnungsprävalenzen von DMTs wurde eine Differenzierung zwischen Verordnungen durch Fachärzte der Neurologie bzw. Nervenheilkunde/Neurologie und Psychiatrie und Verordnungen durch andere Ärzte vorgenommen.

5.4.1.2 Rituximab im Off-Label-Use

Im Falle von Rituximab (Mabthera® und Biosimilars) wurde noch weiter differenziert, da dieser Wirkstoff zur Behandlung von Tumorerkrankungen und Rheuma zugelassen ist, während er bei der MS lediglich eine Off-Label-Option darstellt. Es galt daher sicherzustellen, dass in die Berechnung der Verordnungsprävalenz von Rituximab als Off-Label-Use zur MS-Therapie keine Patienten eingingen, die Rituximab zur Behandlung einer Komorbidität, für die Rituximab offiziell zugelassen ist, erhalten hatten. Patienten mit Rituximab-Verordnungen, die neben der MS-Diagnose eine der folgenden ICD-10-GM-Diagnosen aufwiesen, wurden daher ausgeschlossen:

- Non-Hodgkin-Lymphom (C85.–)
- rheumatoide Arthritis (M05.– und M06.–)
- chronisch lymphatische Leukämie (C91.1–)
- Granulomatose mit Polyangiitis (M31.3)
- mikroskopische Polyangiitis (M31.7–)
- Pemphigus vulgaris (L10.0)

Bei MS-Patienten mit Rituximab-Verordnungen wurde eine der oben aufgeführten Komorbiditäten angenommen, wenn diese im Beobachtungszeitraum durch das Vorliegen einer stationären Hauptentlassungsdiagnose und/oder einer stationären Nebendiagnose und/oder in Form von zwei ambulanten Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „G“ oder „Z“ in zwei unterschiedlichen Quartalen innerhalb von 365 Tagen nachgewiesen wurde.

5.4.1.3 Glatirameracetat (Präparat/Dosierstärke)

Auch für Glatirameracetat wurde eine weitere Differenzierung vorgenommen. Da der Patentschutz des Originators Copaxone® im Mai 2015 abgelaufen war, gibt es mit Clift® und Glatirameracetat AbZ mittlerweile zwei Generika, deren Verordnungsprävalenzen bisher noch nicht untersucht wurden. Um diese Lücke zu schließen, erfolgte bei der Bestimmung der Verordnungsprävalenz von Glatirameracetat eine Unterscheidung auf Basis der Handelsnamen. Des Weiteren wurde eine Unterscheidung nach Dosierstärken (20 mg/ml vs. 40 mg/ml) vorgenommen. Beide Differenzierungen erfolgten anhand der PZNs, die in **Tabelle 16** aufgelistet sind (inklusive Reimporte).

Tabelle 16: PZNs der Glatirameracetat-Präparate
Darstellung nach CGM Lauer (2021) zum Stand 1. Oktober 2021

Handelsname	Darreichungsform	Dosierstärke	Anbieter	Einheiten je Packung	PZN
Clift®	Injektionslösung in einer Fertigspritze	20 mg/ml	Mylan	30 Stück	11612692
			Mylan	90 Stück	11612700
		40 mg/ml	Mylan	12 Stück	13424813
			Mylan	36 Stück	13424836
Copaxone®	Injektionslösung in einer Fertigspritze	20 mg/ml	Teva	30 Stück	05026441
			Teva	90 Stück	05026470
			Abacus	28 Stück	10957466
			Abacus	30 Stück	13696084
			Abacus	90 Stück	13696210
			Axicorp	28 Stück	03324683
			Axicorp	30 Stück	10217309
			Axicorp	90 Stück	10538114
			BB Farma	28 Stück	12344940
			BB Farma	30 Stück	12344957
			BB Farma	90 Stück	12344986
			Beragena	30 Stück	11637700
			Beragena	90 Stück	11658151

Handelsname	Darreichungsform	Dosierstärke	Anbieter	Einheiten je Packung	PZN
Copaxone®	Injektionslösung in einer Fertigspritze	20 mg/ml	CC Pharma	90 Stück	10626083
			Emra-Med	28 Stück	00091770
			Emra-Med	30 Stück	10216913
			Emra-Med	90 Stück	10740471
			EurimPharm	28 Stück	06161595
			EurimPharm	30 Stück	10391680
			EurimPharm	90 Stück	10781056
			European Pharma	90 Stück	10811188
			European Pharma	30 Stück	10311758
			European Pharma	28 Stück	10001466
			Haemato Pharm	28 Stück	02848823
			Haemato Pharm	30 Stück	10272260
			Haemato Pharm	90 Stück	10626663
			Kohlpharma	28 Stück	04113830
			Kohlpharma	30 Stück	10382155
			Kohlpharma	90 Stück	10734341
			Medicopharm	90 Stück	10392892
			Oripharm	28 Stück	06732796
			Oripharm	30 Stück	10223563
			Oripharm	90 Stück	10524454
Originalis	30 Stück	16389520			
Copaxone®	Injektionslösung in einer Fertigspritze	40 mg/ml	Teva	12 Stück	11013299
			Teva	36 Stück	11013307
			Carefarm	12 Stück	16774749
			Carefarm	36 Stück	16774755
			Abacus	12 Stück	11872789
			Abacus	36 Stück	12389256
			Axicorp	12 Stück	12391543
			Axicorp	36 Stück	12391566
			BB Farma	3 Stück	14338010
			BB Farma	12 Stück	14338062
			BB Farma	36 Stück	14338085

Handelsname	Darreichungsform	Dosierstärke	Anbieter	Einheiten je Packung	PZN	
Copaxone®	Injektionslösung in einer Fertigspritze	40 mg/ml	Emra-Med	12 Stück	13573358	
			Emra-Med	36 Stück	13573364	
			EurimPharm	12 Stück	12573221	
			EurimPharm	36 Stück	13830163	
			European Pharma	12 Stück	12422410	
			European Pharma	36 Stück	12422427	
			Haemato Pharm	12 Stück	11556491	
			Haemato Pharm	36 Stück	12392525	
			Kohlpharma	12 Stück	12388357	
			Kohlpharma	36 Stück	12388386	
			Medicopharm	12 Stück	12423970	
			Medicopharm	36 Stück	12423987	
			Orifarm	12 Stück	12437593	
			Orifarm	36 Stück	13542636	
			Originalis	12 Stück	15626113	
			Originalis	36 Stück	15626136	
		Injektionslösung im Fertigpen	40 mg/ml	Teva	12 Stück	13694949
				Teva	36 Stück	13694955
Glatirameracetat AbZ	Injektionslösung in einer Fertigspritze	40 mg/ml	AbZ	12 Stück	14132165	
			AbZ	36 Stück	14132171	

PZN = Pharmazentralnummer

5.4.2 Schubtherapie

Bei MS-Patienten, die Verordnungen über Glukokortikoide erhalten hatten, wurde als zusätzliche Variable auch der Patientenanteil mit voriger DMT-Behandlung erhoben. Zur Identifikation dieser Patientensubgruppe wurde das erste Datum einer Verordnung über Glukokortikoide im Beobachtungszeitraum als Indexereignis festgelegt und anschließend der Zeitraum vom 1. Januar 2017 bis zum Indexereignis im Hinblick auf Verordnungen über DMTs untersucht.

5.4.3 Symptombezogene MS-Therapie

Um eine Aussage zur Therapiedauer mit Fampridin treffen zu können, wurde das Verordnungsvolumen in DDD herangezogen. Nach der ATC-Klassifikation entspricht eine DDD Fampridin einer Menge von 20 mg (BfArM 2022a). Die laut Fachinformation von Fampyra® therapeutisch empfohlene Tagesdosis an Fampridin beträgt ebenfalls 20 mg (Rote Liste 2020b).

Im ersten Schritt wurden aus der Zielpopulation Patienten ermittelt, die im vierjährigen Beobachtungszeitraum entweder ≥ 91 DDD bis ≤ 182 DDD oder ≥ 183 DDD Fampridin erhalten hatten. Die beiden Verordnungsvolumina weisen auf eine über den zwei- bis vierwöchigen Anfangstherapiezeitraum hinausgehende Therapiedauer hin. 91 DDD Fampridin entsprechen bei täglicher Einnahme der empfohlenen Dosis einem etwa dreimonatigen Behandlungszeitraum, während ≥ 183 DDD auf einen Verordnungszeitraum von mindestens sechs Monaten hindeuten.

Im zweiten Schritt wurden aus den beiden Gruppen alle Patienten ohne konsekutive Verordnungen ausgeschlossen. Dies betraf Patienten, bei denen die Therapie mit ≥ 91 bis ≤ 182 DDD Fampridin nicht über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Monaten erfolgt war, sowie Patienten, bei denen die Therapie mit ≥ 183 DDD Fampridin nicht mindestens innerhalb von sieben aufeinanderfolgenden Monaten durchgeführt worden war. Die Ausweitung auf vier bzw. sieben (statt drei bzw. sechs) Monate erfolgte, damit die Auswahl auch Patienten beinhaltete, die Rezepte für Folgeverordnungen nicht umgehend nach dem vollständigen Verbrauch einer Arzneimittelpackung, sondern erst mit Verzögerung in der Apotheke eingelöst hatten.

Die getroffene Selektion stellt sicher, dass nur Patienten identifiziert werden, die Fampridin zusammenhängend über den Zeitraum des Anfangstherapieversuchs hinaus erhalten haben und ermöglicht damit die Beantwortung der eingangs aufgeworfenen Fragestellung zum Anfangstherapieversuch. Die schrittweise Vorgehensweise zur Verifizierung einer konsekutiven Fampridin-Therapie wird in **Abbildung 10** dargestellt.

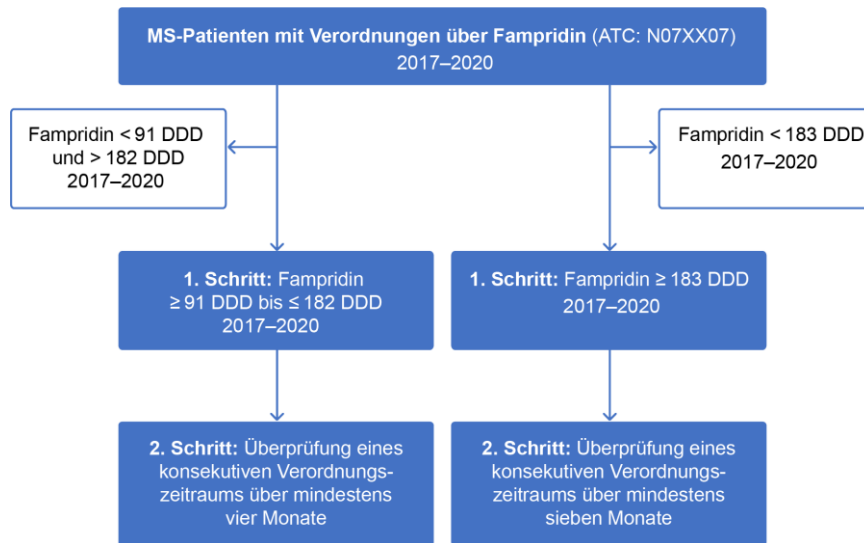


Abbildung 10: Verifizierung einer konsekutiven Fampridin-Therapie
ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, DDD = defined daily dose,
MS = Multiple Sklerose

5.5 Datenmanagement

Datenmanagement und Datenextraktion wurden mithilfe der Software SAS Enterprise Guide Version 8.3 realisiert.

Nach der Extraktion wurden alle Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Es wurde sichergestellt, dass alle relevanten Stamm- und Leistungsdaten vollständig sind und keine leeren Datenfelder vorliegen. Unvollständige Datensätze sowie Diagnose-daten mit unplausiblen Datumsangaben wurden ausgeschlossen.

Die den Ergebnissen zugrunde liegenden Daten werden in unveränderter und vollständig reproduzierbarer Form für mindestens zehn Jahre aufbewahrt.

5.6 Statistische Analysen

Nachdem aus den Ausgangsdaten der TK die Zielpopulation selektiert und weiter differenziert wurde, erfolgte anschließend eine Hochrechnung auf GKV-Niveau. Für die hochgerechneten GKV-Daten wurden je Arzneimittel Verordnungsprävalenzen ermittelt.

5.6.1 Ausgangsdaten der TK

Als Basis der Routinedatenanalyse wurden Abrechnungsdaten der TK aus dem Zeitraum vom 1. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2020 verwendet. Unter Anwendung des zuvor definierten Aufgreifalgorithmus wurden aus dem Datensatz alle MS-Patienten

selektiert. Dabei wurde sichergestellt, dass ein MS-Patient nur einfach gezählt wird. Die so ermittelte Zielpopulation wurde in der Folge weitergehend differenziert nach Geschlecht, Altersgruppe, Diagnosesubtyp (G35.0, G35.1–, G35.2– und G35.9) und Inanspruchnahme MS-relevanter Arzneimittel.

Die Verteilung der Zielpopulation auf die ICD-10-GM-Diagnosecodes wurde anhand jener Diagnosen vorgenommen, die gemäß des verwendeten Aufgreifalgorithmus zur Identifikation der Zielpopulation geführt hatten.

Für den Einbezug von MS-Patienten mit ambulanten Diagnosen in die Zielpopulation wurde vorausgesetzt, dass innerhalb von 365 Tagen in zwei unterschiedlichen Quartalen zwei ambulante MS-Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „G“ oder „Z“ vorlagen, von denen mindestens eine durch einen Neurologen dokumentiert worden war. Zur Bestimmung der Verteilung der Zielpopulation auf die ICD-10-GM-Diagnosecodes wurde in diesen Fällen die Diagnose des Neurologen herangezogen.

Die Betrachtung der Inanspruchnahme MS-relevanter Arzneimittel erfolgte differenziert nach Geschlecht. Je Arzneimittel wurde die absolute Anzahl an MS-Patienten, die im Beobachtungszeitraum mindestens eine Verordnung erhalten hatten, ermittelt. Hatte ein Patient mehrere MS-relevante Arzneimittel erhalten, so wurde er im Rahmen dieser Auswertung mehrfach berücksichtigt. Bezogen auf DMTs erfolgte eine weitere Differenzierung nach Verordnungen durch Neurologen und nicht fachärztliche Verordnungen. Hinsichtlich der Arzneimittel zur Therapie des akuten Schubs wurde zudem dahingehend unterschieden, ob der betroffene Patient eine DMT-Vorbehandlung hatte. Für den Wirkstoff Rituximab wurde die Betrachtung auf den Off-Label-Gebrauch zur MS-Therapie beschränkt. Im Hinblick auf den Wirkstoff Glatirameracetat erfolgte eine zusätzliche Differenzierung nach Präparat (Copaxone[®], Clift[®] oder Glatirameracetat AbZ[®]) und jeweiliger Dosierstärke (20 mg oder 40 mg).

5.6.2 Hochrechnung auf GKV-Niveau

Die ermittelten absoluten MS-Patientenzahlen der TK wurden durch Multiplikation mit einem für die jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe ermittelten Faktor auf GKV-Ebene hochgerechnet und als absolute Zahlenwerte angegeben. Die Bestimmung der Hochrechnungsfaktoren erfolgte auf Basis der KM6-Statistik für das Bezugsjahr 2020. Die KM6-Statistik wird vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlicht und enthält die

Anzahl aller zum 1. Juli eines Jahres gesetzlich krankenversicherter Personen, u. a. differenziert nach Altersgruppe und Wohnort (Mangiapane et al. 2011).

Zur Berechnung der Hochrechnungsfaktoren wurde für die jeweilige Geschlechts-Alters-Kombination die Anzahl der TK-Versicherten ins Verhältnis zur Anzahl der GKV-Versicherten gesetzt.

5.6.3 Berechnung der Verordnungsprävalenzen

Für die hochgerechneten deskriptiven GKV-Daten wurde, differenziert nach Geschlecht, pro Arzneimittel die Verordnungsprävalenz ermittelt, definiert als der prozentuale Anteil der MS-Patienten mit ≥ 1 Verordnung über dieses Arzneimittel an der Gesamtheit der MS-Patienten der Zielpopulation.

Da aufgrund des großen Stichprobenumfangs selbst kleinste Unterschiede bezüglich der Verordnungsprävalenzen zwischen Männern und Frauen durch ein entsprechendes statistisches Testverfahren (Chi-Quadrat-Test) als signifikant ausgewiesen würden, wird an dieser Stelle auf die Präsentation von p-Werten verzichtet (Lantz 2013). Stattdessen wurden die Prävalenzunterschiede zwischen den Geschlechtern mittels Cohen's h quantifiziert, der zur Beurteilung der Effektgröße unabhängig vom Stichprobenumfang als Faustregel folgende Kategorisierung vorschlägt (Cohen 1988):

- $h = 0,20$: kleiner Effekt
- $h = 0,50$: mäßiger Effekt
- $h = 0,80$: großer Effekt

Die Berechnung der Verordnungsprävalenzen erfolgte in Microsoft Excel. Die Schätzung von Cohen's h erfolgte unter Anwendung des webbasierten Tools Effect Size Calculator von Statistics Kingdom (Statistics Kingdom 2022).

6 Ergebnisse der Routinedatenanalyse

Im vorliegenden Kapitel werden die Auswertungsergebnisse der Daten beschrieben, die aus Gründen des Datenschutzes von der TK in anonymisierter und auf GKV-Niveau hochgerechneter Form zur Verfügung gestellt wurden.

6.1 Charakterisierung der Zielpopulation

Die identifizierte Zielpopulation umfasst insgesamt 247.919 MS-Patienten. Der überwiegende Teil ist weiblich (70,41 %). **Abbildung 11** gibt die Altersstruktur der Zielpopulation wieder. Die Gruppe der 50- bis 59-Jährigen bildet dabei die mediane Altersklasse, während die unter 20-Jährigen nur einen Anteil von 0,37 % an der Zielpopulation ausmachen.

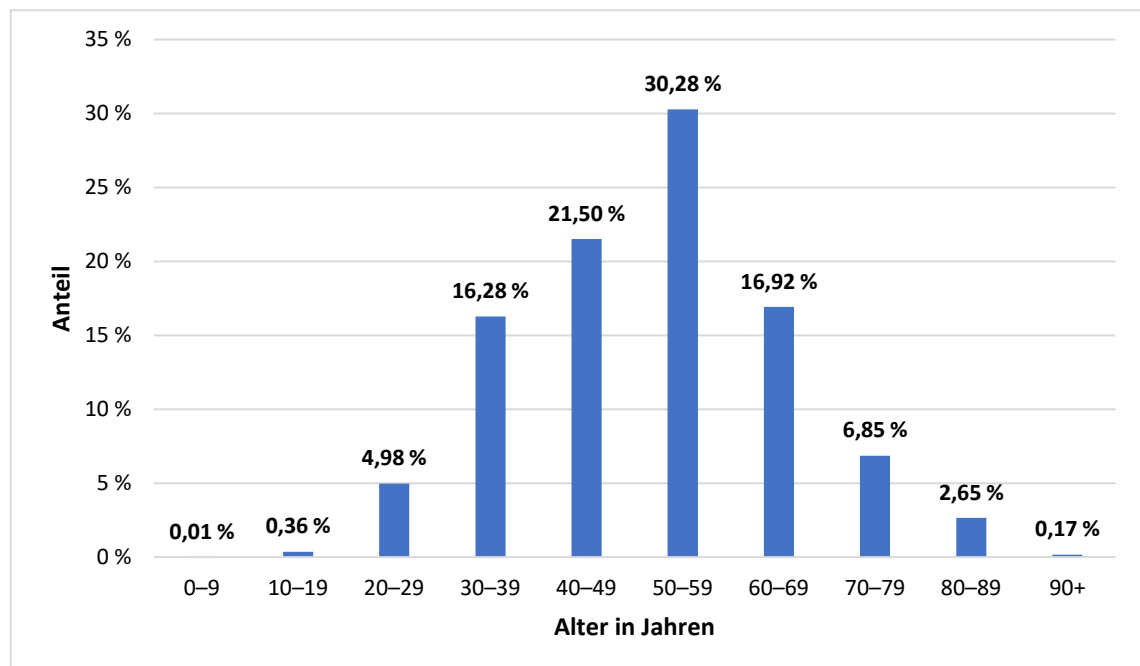


Abbildung 11: Altersstruktur der Zielpopulation

Mit 48,38 % erhielt knapp die Hälfte der MS-Patienten im Beobachtungszeitraum die Diagnose G35.1- (RRMS). Für 26,88 % der MS-Patienten wurde eine unspezifische Diagnose (G35.9) kodiert.

Am seltensten wurden die Diagnosekodierungen für die PPMS (G35.2–) und SPMS (G35.3–) vergeben. **Abbildung 12** gibt einen Überblick über die Verteilung der ICD-10-GM-Diagnosecodes.

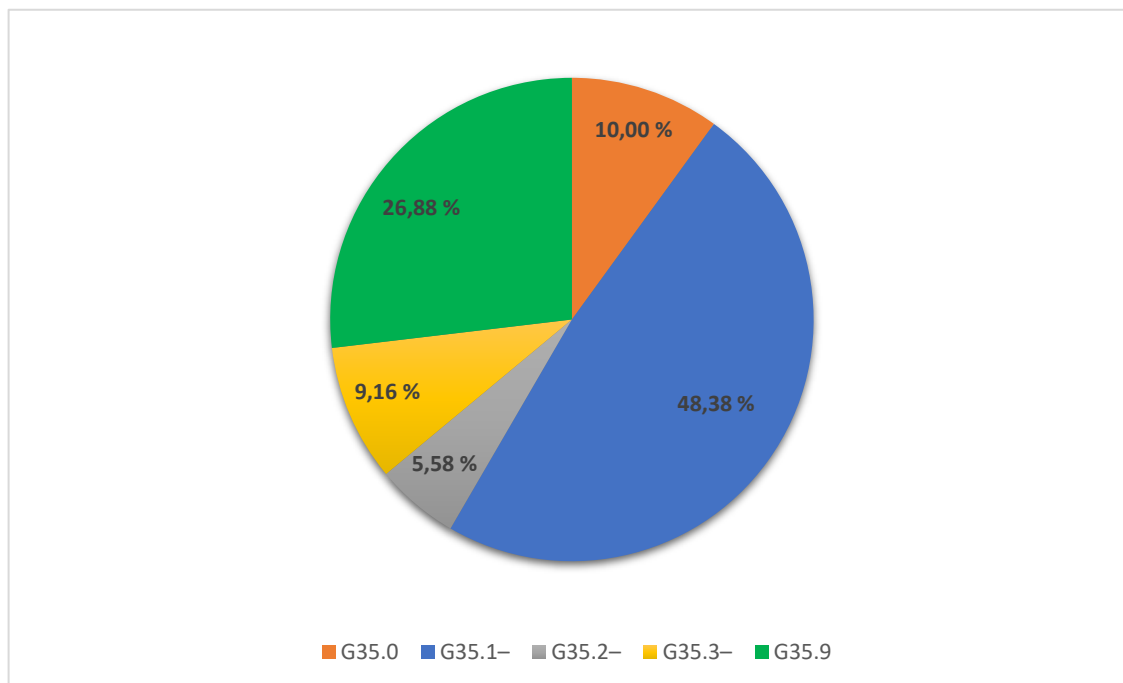


Abbildung 12: Verteilung der Zielpopulation auf die ICD-10-GM-Diagnosecodes

G35.0 = Erstmanifestation der Multiplen Sklerose, G35.1– = schubförmig remittierende Multiple Sklerose, G35.2– = primär progrediente Multiple Sklerose, G35.3– = sekundär progrediente Multiple Sklerose, G35.9 = Multiple Sklerose nicht näher bezeichnet, ICD-10-GM = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision German Modification

6.2 Inanspruchnahme der Arzneimitteltherapie

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Verordnungsanteile an den MS-relevanten Arzneimitteln innerhalb der Zielpopulation dargelegt. Zu berücksichtigen gilt, dass einige dieser Patienten im Beobachtungszeitraum Verordnungen über mehrere Arzneimittel erhalten hatten, sodass ein Versicherter im Datenmaterial mehrerer ATC-Gruppen vorkommen kann. Innerhalb einer ATC-Gruppe wurde ein Patient jeweils nur einmal gezählt. Die Verordnungsprävalenz des jeweiligen Arzneimittels wurde als prozentualer Anteil bezogen auf die Zielpopulation stratifiziert nach Geschlecht bestimmt.

6.2.1 DMTs

Innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums von 2017 bis 2020 wurden 54,95 % der MS-Patienten mindestens eine DMT verordnet. Dabei erfolgten 91,78 % der Verordnungen über DMTs durch Fachärzte (Neurologen oder Nervenärzte).

In **Tabelle 17** werden die Verordnungsprävalenzen über DMTs stratifiziert nach Geschlecht dargestellt. Für DMTs, die nicht im gesamten Beobachtungszeitraum zur Verfügung standen, sondern erst währenddessen auf den Markt kamen, wird in der Tabelle zusätzlich das Jahr des Markteintritts aufgeführt.

Tabelle 17: Inanspruchnahme der DMTs durch die Zielpopulation differenziert nach Geschlecht

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Männer	Frauen	Gesamt	Cohen's h
		(N = 73.362)	(N = 174.557)	(N = 247.919)	
(Verordnungsprävalenz)					
Mitoxantron (Mitoxantron Hexal® MS)	L01DB07	157 (0,21 %)	259 (0,15 %)	416 (0,17 %)	0,01
Rituximab off-label (Mabthera® und Biosimilars)	L01XC02; ab 2022: L01FA01	257 (0,35 %)	671 (0,38 %)	928 (0,37 %)	0,01
IFN-β-1a (Avonex® und Rebif®)	L03AB07	6.457 (8,80 %)	14.501 (8,31 %)	20.958 (8,45 %)	0,00
IFN-β-1b (Betaferon® und Extavia®)	L03AB08	3.241 (4,42 %)	6.324 (3,62 %)	9.565 (3,86 %)	0,04
PEG-IFN-β-1a (Plegridy®)	L03AB13	2.013 (2,74 %)	5.464 (3,13 %)	7.477 (3,02 %)	0,02
Glatirameracetat (Copaxone®, Clift® und Glatirameracetat AbZ®)	L03AX13	9.183 (12,52 %)	23.141 (13,26 %)	32.324 (13,04 %)	0,02
Natalizumab (Tysabri®)	L04AA23	2.623 (3,58 %)	7.251 (4,15 %)	9.874 (3,98 %)	0,03

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Männer (N = 73.362)	Frauen (N = 174.557)	Gesamt (N = 247.919)	Cohen's h
		(Verordnungsprävalenz)			
Fingolimod (Gilenya®)	L04AA27	6.055 (8,25 %)	13.054 (7,48 %)	19.109 (7,71 %)	0,02
Teriflunomid (Aubagio®)	L04AA31	6.158 (8,39 %)	12.131 (6,95 %)	18.289 (7,38 %)	0,05
Alemtuzumab (Lemtrada®)	L04AA34	161 (0,22 %)	571 (0,33 %)	732 (0,30 %)	0,02
Ocrelizumab (Ocrevus®, seit 2018)	L04AA36	3.750 (5,11 %)	6.186 (3,54 %)	9.936 (4,01 %)	0,08
Ozanimod (Zeposia®, seit 2020)	L04AA38	62 (0,08 %)	131 (0,08 %)	193 (0,08 %)	0,02
Cladribin (Mavenclad®, seit 2018)	L04AA40	825 (1,12 %)	1.855 (1,06 %)	2.680 (1,08 %)	0,01
Siponimod (Mayzent®, seit 2020)	L04AA42	595 (0,81 %)	911 (0,52 %)	1.506 (0,61 %)	0,04
Azathioprin (Imurek® und Generika)	L04AX01	857 (1,17 %)	1.968 (1,13 %)	2.825 (1,14 %)	0,00
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	N07XX09; ab 2020: L04AX07	10.757 (14,66 %)	25.539 (14,63 %)	36.296 (14,64 %)	0,00
DMTs gesamt durch Neurologen	div. Codes ³	38.564 (52,57 %)	86.470 (49,54 %)	125.034 (50,43 %)	0,06
DMTs gesamt	div. Codes ⁴	42.512 (57,95 %)	93.719 (53,69 %)	136.231 (54,95 %)	0,09

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, DMT = disease-modifying therapy, IFN = Interferon, PEG-IFN = pegyliertes Interferon

Bei spaltenweiser Aufsummierung der einzelnen Versichertenzahlen je Wirkstoff ergibt sich eine höhere Versichertenzahl als die Zeile „DMTs gesamt“ ausweist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Teil der Versicherten im Beobachtungszeitraum mehrere Wirkstoffe erhalten hatten und dementsprechend auch mehrfach berücksichtigt wurden. In „DMTs gesamt“ werden Patienten, die mehrere Wirkstoffe erhalten hatten, hingegen nur einmal gezählt.

³ L01DB07, L01XC02 (ab 2022: L01FA01), L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, L04AA34, L04AA36, L04AA38, L04AA40, L04AA42, L04AX01 und N07XX09 (ab 2020: L04AX07).

⁴ L01DB07, L01XC02 (ab 2022: L01FA01), L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, L04AA34, L04AA36, L04AA38, L04AA40, L04AA42, L04AX01 und N07XX09 (ab 2020: L04AX07).

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Verordnungsprävalenzen von DMTs fallen, gemessen an Cohen's h, allesamt klein aus ($h < 0,20$).

DMTs zur Infusion (Alemtuzumab, Mitoxantron, Natalizumab, Ocrelizumab und Rituximab) wurden in unter 10 % der Fälle verordnet und somit deutlich seltener als oral applizierbare DMTs (Azathioprin, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Teriflunomid, Ozanimod und Siponimod) und injizierbare DMTs (IFN- β -Präparate und Glatirameracetat). Rituximab off-label erhielten lediglich 0,37 % der MS-Patienten.

Speziell zum Wirkstoff Glatirameracetat (ATC-Code: L03AX13) erfolgte eine weitergehende Differenzierung nach Präparat (Copaxone[®], Clift[®] und Glatirameracetat AbZ[®]) und jeweiliger Dosierstärke (20 mg und 40 mg) auf Ebene der PZN (**Tabelle 18**). Während die niedrig dosierten Präparate täglich eingenommen werden müssen, erfolgt die Einnahme der höheren Dosierung lediglich dreimal wöchentlich (Rote Liste 2022a).

Tabelle 18: Inanspruchnahme von Glatirameracetat differenziert nach Präparat und Dosierstärke

Handelsname (Dosierstärke)	Männer (N = 73.362)	Frauen (N = 174.557)	Gesamt (N = 247.919)	Cohen's h
	(Verordnungsprävalenz)			
Copaxone[®] (20 mg)	2.805 (3,82 %)	6.062 (3,47 %)	8.867 (3,58 %)	0,02
Copaxone[®] (40 mg)	7.242 (9,87 %)	19.587 (11,22 %)	26.829 (10,82 %)	0,04
Clift[®] (20 mg)	261 (0,36 %)	545 (0,31 %)	806 (0,33 %)	0,01
Clift[®] (40 mg)	601 (0,82 %)	1.080 (0,62 %)	1.681 (0,68 %)	0,02
Glatirameracetat AbZ[®] (40 mg)	0 (0,00 %)	17 (0,01 %)	17 (0,01 %)	0,02

Fast 75 % der MS-Patienten, denen Glatirameracetat verordnet worden war, erhielten dieses in der höheren Dosierstärke von 40 mg. In 93,45 % der Fälle wurde das Originalpräparat Copaxone[®] eingesetzt, während die Nachahmerpräparate Clift[®] und Glatirameracetat AbZ[®] nur selten abgegeben wurden (**Abbildung 13**).

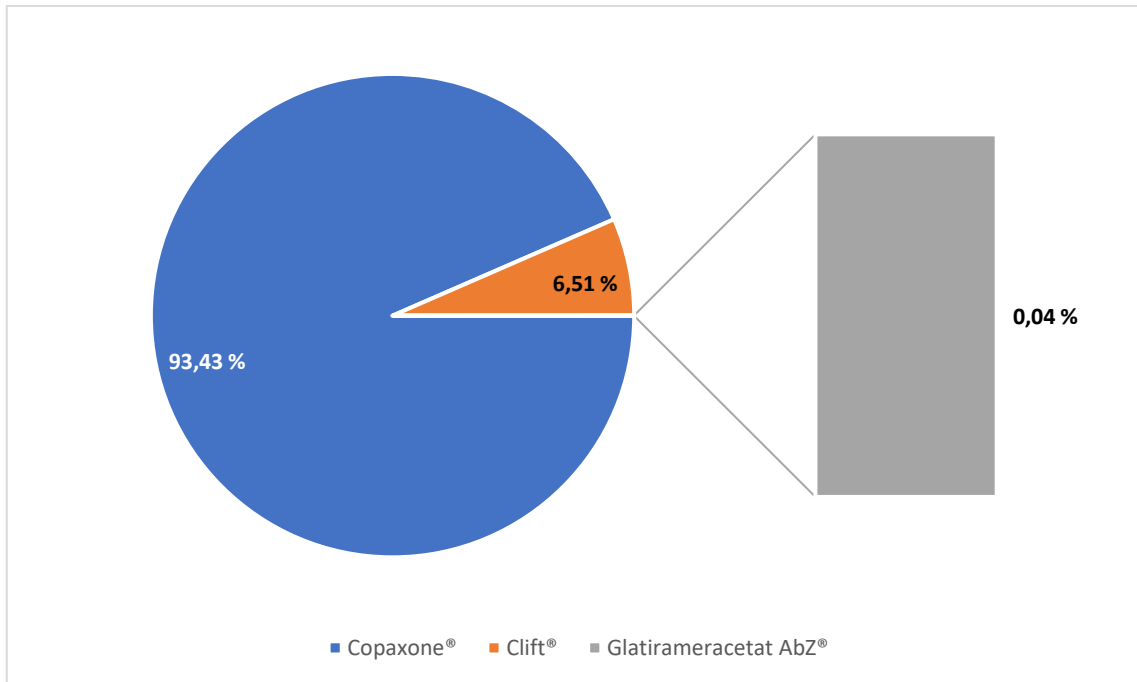


Abbildung 13: Verordnungsprävalenz von Glatirameracetat differenziert nach Präparatgruppe

6.2.2 Schubtherapie

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 41,59 % der MS-Patienten ambulant mit Glukokortikoiden behandelt. 23,15 % der MS-Patienten wurden ambulant mit Glukokortikoiden zur Schubtherapie behandelt und hatten zuvor keine Immuntherapie mit DMTs erhalten.

Tabelle 19 enthält die nach Geschlecht differenzierten Verordnungshäufigkeiten von Glukokortikoiden zur Schubtherapie.

Tabelle 19: Inanspruchnahme einer Schubtherapie mit Glukokortikoiden differenziert nach Geschlecht

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Männer	Frauen	Gesamt	Cohen's h
		(N = 73.362)	(N = 174.557)	(N = 247.919)	
(Verordnungsprävalenz)					
Methylprednisolon (Generika)	H02AB04 und H02AB54	13.629 (18,58 %)	34.127 (19,55 %)	47.756 (19,26 %)	0,03
andere Glukokortikoide ohne Methylprednisolon (Generika)	H02AB	19.712 (26,87 %)	53.674 (30,75 %)	73.386 (29,60 %)	0,09
Glukokortikoide zur sys- temischen Anwendung (Generika)	H02BX	49 (0,07 %)	260 (0,15 %)	309 (0,12 %)	0,08
Schubtherapie gesamt	div. Codes ⁵	28.545 (38,91 %)	74.565 (42,72 %)	103.110 (41,59 %)	0,08
Schubtherapie ohne Vorbehandlung mit DMTs	div. Codes ⁶	15.412 (21,01 %)	41.991 (24,06 %)	57.403 (23,15 %)	0,07

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, DMT = disease-modifying therapy

Bei spaltenweiser Aufsummierung der einzelnen Versichertenzahlen je Wirkstoff ergibt sich eine höhere Versichertenzahl als die Zeile „Schubtherapie gesamt“ ausweist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass einige Versicherte im Beobachtungszeitraum mehrere Wirkstoffe erhalten hatten und dementsprechend auch mehrfach berücksichtigt wurden. In die Gruppe „Schubtherapie gesamt“ gingen Patienten, die mehrere Wirkstoffe erhalten hatten, hingegen nur einmal ein.

Für alle Wirkstoffe beläuft sich Cohen's h auf < 0,20. Die Unterschiede der Verordnungsprävalenzen zwischen Männern und Frauen fallen damit allesamt klein aus.

6.2.3 Symptombezogene MS-Therapie

Insgesamt erhielten 51,38 % der MS-Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums Verordnungen über symptombezogene Arzneimittel. **Tabelle 20** beinhaltet eine

⁵ H02AB04, H02AB54, H02AB und H02BX.

⁶ H02AB04, H02AB54, H02AB, H02BX ohne L01DB07, L01XC02 (ab 2022: L01FA01), L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, L04AA34, L04AA36, L04AA38, L04AA40, L04AA42, L04AX01 und N07XX09 (ab 2020: L04AX07).

Übersicht über die Inanspruchnahme der einzelnen symptombezogenen Arzneimittel differenziert nach Geschlecht.

Tabelle 20: Inanspruchnahme symptombezogener Therapien differenziert nach Geschlecht

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Männer (N = 73.362)	Frauen (N = 174.557)	Gesamt (N = 247.919)	Cohen's h
		(Verordnungsprävalenz)			
Nabiximols (Sativex®)	N02BG10	6.868 (9,36 %)	12.601 (7,22 %)	19.469 (7,85 %)	0,08
Fampridin (Fampyra®)	N07XX07	10.054 (13,70 %)	17.943 (10,28 %)	27.997 (11,29 %)	0,11
Botulinumtoxin Typ A (Botox®, Dysport® und Xeomin®)	M03AX21	769 (1,05 %)	2.363 (1,35 %)	3.132 (1,26 %)	0,03
Baclofen (Lioresal® und Generika)	M03BX01	11.387 (15,52 %)	22.151 (12,69 %)	33.538 (13,53 %)	0,08
Tizanidin (Sirdalud® und Generika)	M03BX02	4.270 (5,82 %)	9.424 (5,40 %)	13.694 (5,52 %)	0,02
Antidepressiva (Generika)	N06	21.785 (29,70 %)	63.697 (36,49 %)	85.482 (34,48 %)	0,14
Mittel zur Therapie häufiger Blasenentleerungen und der Harninkontinenz (Generika)	G04BD	8.423 (11,48 %)	25.375 (14,54 %)	33.798 (13,63 %)	0,09
symptomatische Therapie gesamt	div. Codes ⁷	36.224 (49,38 %)	91.149 (52,22 %)	127.373 (51,38 %)	0,06

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch

Bei spaltenweiser Aufsummierung der einzelnen Patientenzahlen je Wirkstoff ergibt sich eine höhere Patientenzahl als die Zeile „symptomatische Therapie gesamt“ ausweist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass einige Versicherte im Beobachtungszeitraum mehrere Wirkstoffe erhalten hatten und dementsprechend auch mehrfach berücksichtigt wurden. In die Gruppe „symptomatische Therapie gesamt“ gingen Patienten, die mehrere Wirkstoffe erhalten hatten, hingegen nur einmal ein.

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Verordnungsprävalenzen von symptombezogenen Arzneimitteln sind, gemessen an Cohen's h, für die Gruppe der Antidepressiva am größten ($h = 0,14$). Insgesamt fallen die Effektgrößen der

⁷ N02BG10, N07XX07, M03AX21, M03BX01, M03BX02, N06 und G04BD.

Unterschiede jedoch für alle Wirkstoffe gemäß der Konvention von Cohen klein aus ($h < 0,20$).

Speziell für Fampridin erfolgte eine weitergehende Differenzierung nach Verordnungsvolumen in DDD (**Tabelle 21**). Weiter wurden die konsekutiv über jeweils mindestens 120 Tage sowie 210 Tage erfolgten Verordnungen identifiziert.

Tabelle 21: Konsekutive Fampridin-Verordnungen differenziert nach Geschlecht

Wirkstoff (Handelsname) und Kategorie	Männer (N = 73.362)	Frauen (N = 174.557)	Gesamt (N = 247.919)	Cohen's h
	(Verordnungsprävalenz)			
Fampridin (Fampyra®)	10.054 (13,70 %)	17.943 (10,28 %)	27.997 (11,29 %)	0,11
davon ≥ 91 DDD	7.292 (9,94 %)	12.194 (6,99 %)	19.486 (7,86 %)	0,11
davon ≥ 91 bis ≤ 182 DDD	711 (0,97 %)	1.041 (0,60 %)	1.752 (0,71 %)	0,04
davon ≥ 91 bis ≤ 182 DDD innerhalb von mindestens 120 Tagen	479 (0,65 %)	663 (0,38 %)	1.142 (0,46 %)	0,04
davon ≥ 183 DDD	6.581 (8,97 %)	11.152 (6,39 %)	17.733 (7,15 %)	0,10
davon ≥ 183 DDD innerhalb von mindestens 210 Tagen	5.957 (8,12 %)	10.257 (5,88 %)	16.214 (6,54 %)	0,09

ATC = anatomisch-therapeutisch-chemisch, DDD = defined daily dose

Von den MS-Patienten, denen Fampridin verschrieben worden war, erhielten im Beobachtungszeitraum 63,34 % ≥ 183 DDD. 57,91 % der Fampridin-Patienten erhielten ≥ 183 DDD über einen zusammenhängenden Zeitraum von mindestens sieben Monaten.

7 Diskussion der Routinedatenanalyse

Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse geben Einblicke in die medikamentöse Behandlung von MS-Patienten in der realen Versorgung und beantworten relevante Fragen zum Einsatz von DMTs, zur Schubtherapie und zur Verordnung symptombezogener Arzneimittel bei MS-Patienten. Im vorliegenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenerhebung zunächst auf Plausibilität überprüft und anschließend interpretiert und diskutiert.

7.1 Plausibilität der Ergebnisse

Um die Plausibilität der Ergebnisse zu bewerten, wurde ein Vergleich mit den bisher zum Thema publizierten Daten vorgenommen.

Für das Jahr 2019 ermittelten Holstiege et al. (2022) eine Gesamtanzahl von 244.265 MS-Patienten innerhalb der GKV-Versichertenpopulation. Die im Rahmen der eigenen Datenerhebung im vierjährigen Beobachtungszeitraum ermittelte Gesamtzahl von 247.919 MS-Patienten erscheint daher plausibel.

Die demographischen Parameter der Zielpopulation wie Alter und Geschlecht stimmen mit denen publizierter Routinedaten aus der Versorgungsforschung überein. Laut anderen epidemiologischen Erhebungen erreicht die Prävalenz zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr ihren Höhepunkt (Petersen et al. 2014; Holstiege et al. 2017). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Erhebung. Mit einem Anteil von 30,28 % bildet die Gruppe der 50- bis 59-Jährigen die größte Altersklasse, während die Gruppe der 40- bis 49-Jährigen mit einem Anteil von 21,50 % die zweitgrößte Altersklasse darstellt. Der Frauenanteil von etwa 70 % im vorliegenden Datensatz gleicht dem Frauenanteil in anderen epidemiologischen Erhebungen bei MS-Patienten in Deutschland (Petersen et al. 2014; Holstiege et al. 2017).

Auch bei den Verordnungshäufigkeiten der DMTs ergeben sich Übereinstimmungen mit den Datenerhebungen der Arzneiverordnungs-Reports, laut denen IFN- β -Präparate, Dimethylfumarat und Glatirameracetat ebenfalls am häufigsten verordnet wurden (Günther und Berlit 2015, 2016, 2017, 2018; Seifert et al. 2019; Seifert und Stangel 2020; Seifert und Paul 2021, 2022). Die Beobachtung geringer Verordnungsanteile an von i.v. zu verabreichenden DMTs zeigte sich auch in anderen Publikationen mit Berechnungen auf Basis von GKV-Routinedaten (Pieloth 2021).

Die für Glatirameracetat gezeigte höhere Marktdurchdringung der stärkeren Dosierung von 40 mg wurde bisher in keiner Studie untersucht, erscheint jedoch aufgrund der patientenfreundlicheren Applikation aus klinischer Sicht plausibel.

Die geringen Verordnungsprävalenzen der beiden Wirkstoffe Mitoxantron (0,17 %) und Azathioprin (1,14 %) sind ebenfalls nachvollziehbar, da beide Wirkstoffe über den gesamten Beobachtungszeitraum lediglich als Reservemittel eingestuft waren. Mittlerweile wird der Einsatz von Mitoxantron zur MS-Therapie in der aktuellen DGN-Leitlinie gar nicht mehr empfohlen.

Gleiches gilt für Siponimod und Ozanimod, da die Zulassung der beiden Arzneimittel erst Anfang bzw. Mitte 2020 erfolgte und die zeitliche Verfügbarkeit im Gegensatz zu anderen DMTs somit eingeschränkt war. Auch der Arzneiverordnungs-Report verzeichnete für Siponimod innerhalb der Gruppe der betrachteten DMTs im Jahr 2020 das geringste Verordnungsvolumen (Seifert und Paul 2021).

Die Unterschiede in den Verordnungsprävalenzen von DMTs zwischen Männern und Frauen sind aus statistischer Sicht bei allen Wirkstoffen unbedeutend (Cohen's $h < 0,20$). Aus klinischer Sicht erscheint dies plausibel, da laut einem Review aus dem Jahr 2017 bislang keine eindeutigen geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens auf DMTs nachgewiesen wurden (Li et al. 2017).

Da Methylprednisolon als Therapiestandard für die akute Schubbehandlung bei MS gilt (DGN 2014; Hemmer et al. 2023), erscheint sein hoher Verschreibungsanteil im Vergleich zu allen anderen Glukokortikoiden plausibel.

Die Verordnungshäufigkeit der zur symptombezogenen MS-Therapie eingesetzten Arzneimittel für die Indikationen „häufige Blasenentleerungen“ und „Harninkontinenz“ liegt laut eigener Erhebung bei rund 14 % und bewegt sich damit auf dem Niveau einer Datenerhebung aus dem Jahr 2010 (Windt et al. 2013). Für die anderen Indikationen der symptombezogenen MS-Therapie sind keine Vergleichsdaten zur Verordnungsprävalenz verfügbar.

7.2 Diskussion der Ergebnisse

Die in Kapitel 6.2 dargestellten Ergebnisse der Routinedatenanalyse zur Arzneimittel-Inanspruchnahme werden im Folgenden im Hinblick auf die in Kapitel 4 aufgeworfenen versorgungsrelevanten Fragestellungen diskutiert.

7.2.1 DMTs

7.2.1.1 Verordnungshäufigkeit von DMTs

Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde der Anteil an MS-Patienten in der ambulanten Routineversorgung ermittelt, die im Vierjahreszeitraum von 2017 bis 2020 eine medikamentöse Behandlung mit DMTs erhalten hatten. Dies ist von klinischer Relevanz, da Leitlinien für den Großteil der betroffenen Patienten eine entsprechende medikamentöse Therapie empfehlen (DGN 2014; Hemmer et al. 2023; Montalban et al. 2018; Rae-Grant et al. 2018).

Bei der RRMS, die sich als häufigste MS-Form bei etwa 85 % der Patienten findet, wird grundsätzlich ein möglichst frühzeitiger Einsatz von DMTs empfohlen, da sich dieser günstig auf den Krankheitsverlauf auswirkt (Montalban et al. 2018; Hemmer et al. 2023). Ein rechtzeitiger Therapiebeginn ist mit einer größeren Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden DMTs auf die pathophysiologischen Prozesse sowie mit einem geringeren Fortschreiten der Behinderung assoziiert (Landfeldt et al. 2018).

Bei der deutlich seltener auftretenden Verlaufsform PPMS wird insbesondere im Anfangsstadium ebenfalls eine Behandlung mit entsprechenden DMTs empfohlen (DGN 2014; Hemmer et al. 2023).

Bereits in früheren Datenerhebungen wurde festgestellt, dass ein größerer Teil der MS-Patienten keine verlaufsmodifizierende Dauertherapie erhalten hatten (Petersen et al. 2014; Windt et al. 2013; Müller et al. 2020). Auch in der vorliegenden Routinedatenanalyse zeigte sich, dass 45,05 % der identifizierten MS-Patienten im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2020 keine DMTs in Anspruch genommen haben.

Angesichts der Leitlinienempfehlungen deutet die festgestellte Versorgungslage mit DMTs darauf hin, dass bei einem Teil der MS-Patienten eine Unterversorgung mit DMTs vorliegt. Da die Abrechnungsdaten der Krankenkassen keine klinischen Informationen zur Krankheitsaktivität enthalten, die eine Einschätzung der Notwendigkeit einer verlaufsmodifizierenden Therapie ermöglichen, kann das Vorliegen einer Unter-

versorgung mit DMTs auf Basis der vorliegenden Daten jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Die fehlende Inanspruchnahme von DMTs muss nicht zwangsläufig eine Unterversorgung der jeweiligen MS-Patienten bedeuten. Auch die nachfolgend aufgeführten Punkte könnten eine Nicht-Inanspruchnahme begründen:

- Aussetzen der Therapie: Bei MS-Patienten ohne oder mit geringer Krankheitsaktivität besteht laut den Leitlinien die Möglichkeit zur Pausierung der DMT-Behandlung. Die Therapie-Deeskalation sollte durch engmaschige Verlaufskontrollen begleitet und die Therapieentscheidung regelmäßig reevaluiert werden (Rae-Grant et al. 2018; Hemmer et al. 2023).
- Sekundäres Therapieversagen: Die RRMS geht bei mehr als der Hälfte der Patienten in die SPMS über (Sospedra und Martin 2016). Speziell bei Patienten mit nicht aktiver SPMS sollte die Therapie mit DMTs beendet werden, da DMTs in diesem Stadium durch die veränderte Pathophysiologie der Erkrankung nicht mehr wirksam sind (Hemmer et al. 2023). Auch bei älteren Patienten sind eine abnehmende Wirksamkeit von DMTs und damit zusammenhängende Therapieabbrüche zu beobachten (Weideman et al. 2017; Kaminsky et al. 2020).
- Geringe Adhärenz: Eine geringe Adhärenz führt dazu, dass Patienten entweder ihre Folgerezepte nicht einlösen oder sich erst gar keine Folgerezepte ausstellen lassen. Wichtigster Grund hierfür dürften die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen von DMTs sein. In einer Sekundärdatenanalyse des DAPI wurde festgestellt, dass weniger als 40 % der MS-Patienten adhärent bezüglich der Behandlung mit DMTs sind (Hansen et al. 2015).

7.2.1.2 Verordnender Facharzt

In der Routinedatenanalyse wurde untersucht, ob DMTs ausschließlich durch Fachärzte der Neurologie verordnet werden. Die Versorgungsrelevanz dieser Fragestellung ergibt sich durch die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der DMTs, was eine begleitende Therapieüberwachung notwendig macht, die nur durch Fachärzte in spezialisierten Praxen erfolgen sollte. Die vorliegende Datenerhebung ergab, dass in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Fachinformationen 91,78 % der DMT-Verordnungen durch Fachärzte für Neurologie oder Nervenheilkunde vorgenommen wurden. Bei den wenigen Verschreibungen von DMTs, die nicht durch Fachärzte erfolgten, könnte es sich um Folgerezepte handeln, die z. B. von Hausärzten ausgestellt wurden.

7.2.1.3 Rituximab im Off-Label-Use

Die Notwendigkeit zur Evaluierung des Stellenwerts von Rituximab im Off-Label-Use ergibt sich u. a. daraus, dass Rituximab off-label als medikamentöse Therapieoption in deutschen Leitlinien der DGN aufgeführt wird (Hemmer et al. 2023; DGN 2014). Im Hinblick auf die Schubreduktion bei der RRMS wird Rituximab gegenüber anderen DMTs in einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2021 zudem als möglicherweise vorteilhafte Behandlungsalternative eingestuft (Filippini et al. 2021). Die Routinedatenanalyse zeigte nun jedoch, dass Rituximab zur MS-Behandlung im Beobachtungszeitraum ambulant kaum verordnet wurde; die Verordnungsprävalenz lag bei lediglich 0,37 %. Auch in vergangenen Studien wurde im deutschen Versorgungskontext ein äußerst geringfügiger Einsatz von Rituximab bei MS beobachtet, obwohl in diesen Erhebungen kein konkreter Ausschluss von MS-Patienten mit zusätzlichen Diagnosen über die offiziellen Anwendungsgebiete von Rituximab hinaus erfolgt war (Müller et al. 2020; Flachenecker et al. 2020). Im Gegensatz dazu zählt Rituximab in Schweden trotz des Off-Label-Status nach einer Registerevaluation von Berntsson et al. (2018) mit steigender Tendenz zu den am häufigsten zur MS-Therapie eingesetzten DMTs. Die Auswertung des schwedischen Registers zeigte darüber hinaus, dass bei MS-Patienten, bei denen im Juni 2017 eine Behandlung mit DMTs begonnen worden war, der Anteil mit initialer Rituximab-Therapie bei 53,3 % lag (Berntsson et al. 2018). Das genannte schwedische MS-Register umfasst rund 80 % der MS-Patienten in Schweden (Hillert und Stawiarz 2015).

Aus Sicht der behandelnden Ärzte ist der Off-Label-Use von Rituximab zur MS-Therapie in der GKV mit leistungs- und haftungsrechtlichen Risiken sowie erweiterten Anforderungen an die Patientenaufklärung verbunden. Zwar ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in der GKV grundsätzlich erlaubt, jedoch ist ein solcher Off-Label-Use häufig – und so auch im Fall von Rituximab – keine reguläre GKV-Leistung, was zum Teil auch darauf zurückzuführen ist, dass die Anwendung von Rituximab zur MS-Behandlung in Teil a) der Anlage VI der AM-RL nicht berücksichtigt wird (G-BA 2022a). Die Verordnungsfähigkeit wird in Teil b) der Anlage VI der AM-RL zwar auch nicht ausgeschlossen, allerdings sind die Kriterien für eine GKV-Leistungspflicht, die zum Tragen kommen, wenn der Off-Label-Use nicht in der AM-RL geregelt ist, bei Rituximab nicht vollständig erfüllt (G-BA 2022a). Nach dem BSG-Urteil vom 19. März 2002 und verschiedenen Konkretisierungen entscheiden in diesen Fällen u. a. die Schwere der Erkrankung, das Fehlen von Therapiealternativen sowie die Datenlage

bezüglich der zulassungsüberschreitenden Anwendung über die Leistungsübernahme durch den Kostenträger (Koyuncu 2012). Diese Anforderungen des BSG werden für den Einsatz von Rituximab zur MS-Behandlung nicht in vollem Umfang erfüllt. Obwohl es sich bei der MS um eine schwerwiegende Erkrankung handelt und für Rituximab Studienergebnisse vorliegen, die für zwei MS-Verlaufsformen (RRMS und PPMS) einen möglichen Behandlungsvorteil belegen (Svenningsson et al. 2022; Hawker et al. 2009), stehen doch für alle MS-Verlaufsformen zugelassene Therapiealternativen zur Verfügung. Zur Behandlung der RRMS sind mit Stand März 2023 18 DMTs zugelassen. Auch für die PPMS ist seit dem Jahr 2018 durch die Zulassung von Ocrelizumab (Ocrevus®) eine offizielle Behandlungsoption verfügbar.

Da der Off-Label-Use von Rituximab keine reguläre GKV-Leistung ist, waren Ärzte in der Versorgungspraxis bis Mitte 2022 Regressrisiken ausgesetzt, wenn sie Rituximab off-label zur MS-Therapie zu Lasten der GKV verordneten, ohne vorher einen Kostenübernahmeantrag bei der jeweiligen Krankenkasse gestellt zu haben (Walter et al. 2020). Der mit der Antragsstellung einhergehende Verwaltungsaufwand sowie Regressrisiken bei fehlender Zustimmung der Krankenkasse könnten eine Erklärung für die niedrige Versorgungsprävalenz von Rituximab darstellen. Der Grund für den in Schweden beobachteten häufigen Einsatz von Rituximab zur MS-Behandlung könnte dagegen darin liegen, dass der Off-Label-Use von Rituximab im Indikationsgebiet MS dort regulär von der Krankenversicherung erstattet wird (Limmroth 2018; Berntsson et al. 2018). Mitte des Jahres 2022 wurde zwischen dem Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) sowie dem Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) und verschiedenen Ersatzkassen ein Selektivvertrag geschlossen, der den teilnehmenden Ärzten im Rahmen einer leitliniengerechten MS-Therapie die Möglichkeit einer Kostenübernahme für den Off-Label-Einsatz von Rituximab eröffnet, ohne dass vorher ein gesonderter Antrag gestellt werden muss (Berthele 2022). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die eigens durchgeführte Routinedatenanalyse bestand diese Möglichkeit allerdings noch nicht.

Studien zeigen, dass Rituximab – insbesondere bei der Behandlung der RRMS – eine relevante Behandlungsalternative zu anderen DMTs darstellt. So konnte für den Rituximab-Einsatz bei RRMS in der Phase-III-Studie RIFUND-MS gegenüber Dimethylfumarat eine signifikant höhere Reduktion der annualisierten Schubrate nachgewiesen werden (Svenningsson et al. 2022). Auch für den Einsatz von Rituximab zur Behandlung der PPMS wurde in der Phase-II-Studie OLYMPUS in der Subgruppe der Patienten bis einschließlich 51 Jahre eine signifikante Reduktion der Zeit bis zur bestätigten Krank-

heitsprogression gegenüber Placebo festgestellt (Hawker et al. 2009). In einer schwedischen Kohortenstudie mit 494 neu diagnostizierten RRMS-Patienten beobachteten Granqvist et al. (2018) außerdem eine signifikant niedrigere jährliche Abbruchquote für Rituximab (3 %) im Vergleich zu anderen DMTs (injizierbare DMTs: 53 %, Fingolimod: 38 %, Dimethylfumarat: 32 %, Natalizumab: 29 %). Darüber hinaus war die Schubrate in der Rituximab-Gruppe signifikant niedriger als in der Patienten-Gruppe mit injizierbaren DMTs (Granqvist et al. 2018).

Als Behandlungsalternative für GKV-Patienten mit MS ist Rituximab durch den Off-Label-Status in der Regelversorgung außerhalb des Selektivvertrags weiterhin nur eingeschränkt verfügbar. Auch wenn der Off-Label-Use in der GKV im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit grundsätzlich erlaubt ist, wird der Patientenzugang dadurch limitiert, dass bis heute kein regulärer Anspruch auf Kostenübernahme besteht. Außerdem können fehlgeschlagene Anträge auf Kostenübernahme das Verhältnis zwischen Ärzten und Patienten sowie das Verhältnis zwischen Kostenträgern und Ärzten beeinträchtigen.

Die Arzneimittelausgaben der GKV stiegen im Beobachtungszeitraum der Routinedatenanalyse von 39,882 Mrd. € im Jahr 2017 auf 45,579 Mrd. € im Jahr 2020 (Schwabe und Ludwig 2018; Ludwig und Mühlbauer 2021). Dies entspricht einer Steigerung um 14,28 %. Mit einem über den Beobachtungszeitraum konstanten Anteil von etwa 4 % an diesen Ausgaben stellen DMTs eine nicht zu vernachlässigende Komponente dar. Hinsichtlich der Jahrestherapiekosten pro Patient zählen DMTs zudem zu den kostenintensivsten Arzneimitteln. Angesichts dessen erscheint der Off-Label-Einsatz von Rituximab aus Kostenträgersicht wirtschaftlich sinnvoll, da Rituximab durch den abgelaufenen Patentschutz und die Verfügbarkeit in Form von Biosimilars verglichen mit anderen DMTs kostengünstiger ist. Hinzu kommt die in der Phase-III-Studie RIFUND-MS gezeigte therapeutische Überlegenheit von Rituximab gegenüber Dimethylfumarat im Hinblick auf die Schubratenreduktion bei RRMS-Patienten (Svenningsson et al. 2022).

Ein grundsätzliches Problem beim Off-Label-Use von Arzneimitteln liegt jedoch darin, dass mangels ausreichender Datenlage unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unbekannt sein könnten (Eguale et al. 2016). Laut eines Reviews aus dem Jahr 2022 zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab im Rahmen der MS-Behandlung infusionsbedingte Reaktionen sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (Chisari et al. 2022). Ein Cochrane-Review stuft das absolute Infektionsrisiko durch den Einsatz von Rituximab zur MS-Behandlung allerdings als gering ein (Filippini et al. 2021). Ein weiteres Problem der zulassungsüberschreitenden Anwendung besteht darin, dass es

aufgrund fehlender Dosisfindungsstudien für das Indikationsgebiet MS keine offiziellen Dosierungsempfehlungen für Rituximab gibt. Bei Auftreten von UAWs trägt der behandelnde Arzt aufgrund des Off-Label-Einsatzes zudem die haftungsrechtliche Verantwortung, die ansonsten dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt.

Trotz positiver Ergebnisse mehrerer Studien zum Einsatz von Rituximab zur Behandlung von RRMS und PPMS ist mangels wirtschaftlicher Anreize nicht davon auszugehen, dass seitens der pharmazeutischen Industrie eine offizielle Zulassung von Rituximab für das Indikationsgebiet MS verfolgt wird.

Eine für MS-Patienten, Ärzte und Kostenträger zugleich relevante Frage betrifft die pharmakologische Vergleichbarkeit des zur MS-Behandlung nicht zugelassenen anti-CD20-Antikörpers Rituximab mit den für das Indikationsgebiet MS zugelassenen anti-CD20-Antikörpern Ocrelizumab und Ofatumumab – richten sich doch alle drei therapeutischen Antikörper gegen das CD20-Epitop, das auf der Zelloberfläche von über 95 % der B-Lymphozyten exprimiert wird (Stashenko et al. 1980).

Die Frage, ob Rituximab eine Behandlungsalternative zu Ocrelizumab darstellt, wird in der Fachöffentlichkeit seit geraumer Zeit diskutiert. Derzeit lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit eine therapeutische Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe gegeben ist, da es an einer randomisiert-kontrollierten Direktvergleichsstudie mangelt. Rituximab und Ocrelizumab werden im Hinblick auf wesentliche pharmakologische Eigenschaften in der aktuellen S2k-Leitlinie jedoch als „quasi identisch“ eingestuft (Hemmer et al. 2023, S. 50). Beide Wirkstoffe binden ein überlappendes Epitop innerhalb der großen extrazellulären Schleife des CD20-Epitops (Klein et al. 2013; Sellebjerg et al. 2020). Die Bindung der anti-CD20-Antikörper Rituximab und Ocrelizumab an das Oberflächenantigen CD20 führt zu einer Aktivierung mehrerer immunvermittelter Mechanismen, die wiederum eine gezielte Depletion CD20-positiver B-Zellen bewirken (van Meerten et al. 2006; Glennie et al. 2007; Klein et al. 2013). Im Vergleich zu Rituximab weist Ocrelizumab dabei eine ausgeprägtere Antikörper-vermittelte und geringere Komplement-vermittelte Zytotoxizität auf (Klein et al. 2013). Die molekularen Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen betreffen im Wesentlichen den Anteil humaner Aminosäuresequenzen innerhalb der Antikörperstruktur. Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der zu ca. 35 % aus murinen und zu etwa 65 % aus humanen Proteinen aufgebaut ist, während Ocrelizumab als humanisierter monoklonaler Antikörper zu mehr als 90 % aus humanen Proteinen besteht. Ob Ocrelizumab aufgrund der molekularen

Anpassungen hinsichtlich der Immunogenität im Vergleich zu Rituximab tatsächlich vertraglicher ist, gilt derzeit jedoch als nicht bewiesen (Whittam et al. 2019; Berthele 2022).

Sowohl Fachöffentlichkeit als auch Medien kritisieren, dass Ocrelizumab (Ocrevus®) trotz pharmakologischer Ähnlichkeiten mit Rituximab u. a. durch den bestehenden Patentschutz deutlich kostenintensiver ist (DAZ 2018). Die Jahrestherapiekosten von Ocrelizumab sind exklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zum Stand 1. April 2023 etwa 3,8-mal so hoch wie die des Rituximab-Biosimilars Rixathon® (**Tabelle 22**).

Tabelle 22: Theoretische Jahrestherapiekosten von Ocrelizumab und Rituximab
Darstellung nach Rote Liste (2022a); CGM Lauer (2023a)

Arzneimittel (Handelsname)	pharmazeutischer Unternehmer	Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Roche	25.238 €
Rituximab (Mabthera®)	Roche	7.787 €
Rituximab (Rixathon®)	Hexal	6.574 €
Rituximab (Ruxience®)	Pfizer	6.764 €
Rituximab (Truxima®)	Mundipharma	6.852 €

7.2.1.4 Glatirameracetat-Generika

Der Stellenwert von Glatirameracetat-Nachahmerpräparaten des Originals Copaxone® wurde im Rahmen der Routinedatenanalyse als weitere Fragestellung untersucht, da sich für die Kostenträger durch den niedrigeren AVP des Generikums Clift® im Vergleich zum Originalpräparat eine ökonomische Relevanz ergibt. Der AVP des Generikums Glatirameracetat AbZ® liegt hingegen über dem Niveau des Originals (CGM Lauer 2022a). In der GKV zählt Copaxone® seit mehreren Jahren zu den 30 führenden Arzneimitteln nach Nettokosten (Schwabe 2015; Schwabe und Paffrath 2016; Schwabe und Ludwig 2017, 2018; Schwabe et al. 2019; Schwabe und Ludwig 2020; Ludwig und Mühlbauer 2021). Im Jahr 2020 beliefen sich die Nettokosten für den Einsatz von Copaxone® auf 225,7 Mio. € (Ludwig und Mühlbauer 2021). Aus Kostenträgersicht könnte ein verstärkter Einsatz von Clift® zu einer Entlastung der finanziellen Ressourcen führen, da die theoretischen Jahrestherapiekosten von Clift® zum Stand 1. April 2023 ca. 18 % unter denen von Copaxone® liegen (CGM Lauer 2023a). Die Wirtschaftlichkeit eines

Präparates für den Kostenträger hängt allerdings auch von der Rabattvertragssituation der jeweiligen Krankenkasse ab.

Im Falle eines Open-House-Rabattvertrags wäre Clift® aufgrund des niedrigeren AVP für den Kostenträger grundsätzlich die wirtschaftlichere Option, da in diesem Vertragsmodell die Rabattsätze wirkstoffbezogen für alle teilnehmenden Hersteller von den Krankenkassen im Voraus festgelegt werden und nicht verhandelbar sind (DAZ 2016). Open-House-Verträge können jedoch auch Bestimmungen beinhalten, wodurch Preisunterschiede zwischen den teilnehmenden Herstellern nivelliert werden. Bei Abschluss eines exklusiven Rabattvertrags, bei dem die Höhe des Rabatts individuell mit dem jeweiligen Pharmaunternehmen ausgehandelt wird, könnte, in Abhängigkeit vom jeweils ausgehandelten Rabattsatz, auch Copaxone® die wirtschaftlichere Variante darstellen.

Die Analyse der Routinedaten ergab, dass im Vierjahreszeitraum von 2017 bis 2020 überwiegend das Originalpräparat Copaxone® in öffentlichen Apotheken abgegeben wurde. Die beiden Generika Clift® und Glatirameracetat AbZ® kamen deutlich weniger zum Einsatz. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass das Generikum Glatirameracetat AbZ® im Beobachtungszeitraum erst seit Juni 2019 verfügbar war (CGM Lauer 2022b).

Es stellt sich die Frage, worauf der überwiegende Einsatz des Originalpräparats Copaxone® trotz verfügbarer Generika zurückzuführen ist. Dies kann zum einen mit der Arzneimittelabgabe in den öffentlichen Apotheken und zum anderen mit der ärztlichen Verordnungspraxis zusammenhängen.

Grundsätzlich sind Apotheken bei Verordnungen ohne Aut-idem-Ausschluss zur Abgabe von Präparaten verpflichtet, für die die jeweilige Krankenkasse einen Rabattvertrag abgeschlossen hat. Etwa die TK hatte laut Angaben der LAUER-TAXE® mit den Herstellern der Präparate Copaxone® und Clift® über den gesamten Beobachtungszeitraum der vorliegenden Untersuchung Rabattvereinbarungen getroffen, während für Glatirameracetat AbZ® durchgängig keine Rabatte vereinbart waren (CGM Lauer 2022b). Folglich waren Copaxone® und Clift® in den Apotheken gleichwertig abgabefähig. Die jeweils vereinbarte Rabattierung spielt im Hinblick auf die Abgabefähigkeit in der Apotheke keine Rolle. Bei gleichwertigen Abgabeprioritäten kann weiterhin die Lagerzusammensetzung der jeweiligen Apotheke entscheiden, welches Präparat ausgegeben wird. Da Copaxone® als erstes Glatirameracetat-Präparat auf den Markt kam, ist der Originator möglicherweise bekannter. Zudem bestand aufgrund der Rabattvertragssituation weder

für die abgebenden Apotheken noch für verordnende Ärzte der konkrete Handlungsbedarf, bei TK-Versicherten statt Copaxone® das Präparat Clift® einzusetzen.

Die überwiegende Abgabe des Originalpräparats Copaxone® ist möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass die ärztlichen Verschreibungen häufig mit Aut-idem-Kreuzen ausgestellt wurden. Die bevorzugte Verschreibung des Originalpräparats könnte wiederum darauf hindeuten, dass die Ärzte Bedenken hinsichtlich der Gleichwertigkeit von Glatirameracetat-Nachahmerpräparaten haben, die auch für Biosimilars bekannt sind (Ludwig und Dicheva 2016). Aufgrund der variablen Aminosäuresequenz ist Glatirameracetat kein chemisch-synthetisches Arzneimittel, sondern ein komplexes Molekül, das nach Klein et al. (2019) regulatorisch als sogenannte Non-Biological Complex Drug (NBCD) eingestuft werden kann und mit höheren Anforderungen an den Herstellungsprozess verbunden ist. Zu den NBCDs zählen neben den Glatirameroiden niedermolekulare Heparine, Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe und liposomale Parenteralia (Klein et al. 2019).

MS-Patienten, die bereits vor Einführung der Nachahmerpräparate auf den Originator Copaxone® eingestellt waren, könnten es aufgrund der Applikationsart von Glatirameracetat als Vorteil empfinden, bei einem bekannten Präparat zu bleiben. Denn die Therapie mit Spritzen kann im Gegensatz zur oralen Einnahme zusätzlich mit applikationsbedingten Nebenwirkungen, wie Reaktionen an der Einstichstelle, verbunden sein.

7.2.2 Schubtherapie

Ebenfalls in der Routinedatenanalyse erhoben wurde der Anteil an MS-Patienten, die ambulant mit Glukokortikoiden zur akuten Schubbehandlung behandelt wurden und zuvor keine DMTs erhalten hatten. Dieser Anteil lag bei 23,15 %. Verordnungen über Glukokortikoide an MS-Patienten werden im Rahmen von Routinedatenanalysen als Beleg für das Auftreten eines Schubereignisses betrachtet (Sanchez et al. 2019).

Die Beobachtung, dass rund ein Viertel der MS-Patienten vor einem Schubereignis keine DMTs erhalten haben, könnte auf eine mögliche Unterversorgung mit DMTs speziell in dieser Patientengruppe hindeuten, da DMTs bei schubförmigen Verlaufsformen in erster Linie zur Vorbeugung von Schüben dienen. Studien zeigen einen inversen Trend zwischen DMT-Einnahme und dem Risiko für Schübe und Krankenhauseinweisungen (Sanchez et al. 2019).

Ob bei diesen Patienten auch tatsächlich eine Unterversorgung vorlag, lässt sich auf Basis dieser Datenanalyse nicht abschließend bewerten, da klinische Parameter, wie z. B. MRT-Aufnahmen, in den Sekundärdaten nicht enthalten sind. Außerdem bedarf die Einschätzung der Notwendigkeit einer Immuntherapie mit DMTs der Fachkompetenz eines Neurologen.

Für MS-Patienten mit Schubtherapie, die weder DMTs noch andere zuschlagsrelevante MS-Arzneimittel, wie z. B. Fampridin einnehmen, erhalten die Krankenkassen einen höheren RSA-Zuschlag, wenn die Schubtherapie ambulant und nicht stationär durchgeführt wird. Es ist damit im Interesse der Kostenträger, ambulante Schubtherapien zu fördern. Die Förderung erfolgt insbesondere durch den Abschluss von Verträgen der Besonderen Versorgung nach § 140a SGB V.

7.2.3 Symptombezogene MS-Therapie

Weiterhin wurde die Frage behandelt, bei wie vielen Patienten eine Therapie mit Fampridin über den in der Fachinformation geforderten initialen Behandlungszeitraum von zwei bis vier Wochen hinausging. Diese Frage ist von Versorgungsrelevanz, da ausgehend von den Ergebnissen eines Reviews durchschnittlich weniger als 40 % der Patienten tatsächlich auf eine Therapie mit Fampridin ansprechen (Behm und Morgan 2018).

Die Routinedatenanalyse ergab, dass rund 58 % der MS-Patienten mit Verordnungen über Fampridin den Wirkstoff über einen Zeitraum von mindestens sieben Monaten erhalten hatten. Die Ergebnisse des oben aufgeführten Reviews hätten einen geringeren Anteil erwarten lassen. Die Abweichung kann darauf zurückzuführen sein, dass

- doch mehr Patienten auf eine Behandlung mit Fampridin respondieren und/oder
- ein Teil der Ärzte den Anfangstherapieversuch bei Non-Respondern über die zeitliche Begrenzung von maximal vier Wochen hinaus ausweiten und/oder
- ein Teil der Ärzte keinen Anfangstherapieversuch durchführen.

Trifft mindestens einer der beiden letztgenannten Punkte zu, würde dies bedeuten, dass Fampridin in der Verschreibungspraxis bei einem Teil der Patienten zu lange eingesetzt werden würde. Dies wäre sowohl aus Perspektive der Arzneimitteltherapiesicherheit als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht kritisch zu sehen.

Aus klinischer Sicht sollte Fampridin nur bei respondierenden Patienten langfristig zum Einsatz kommen, da der Wirkstoff insbesondere aufgrund seines epileptogenen Potenzials als Wirkstoff mit enger therapeutischer Breite gilt (EMA 2011). Zu den weiteren Risiken einer Therapie mit Fampridin zählen insbesondere Infektionen (z. B. Harnwegsinfektionen oder Influenza) und neurologische Nebenwirkungen (z. B. Parästhesien, Tremor oder Gleichgewichtsstörungen) (Rote Liste 2020b).

Darüber hinaus würde die Verordnung von Fampridin bei Non-Respondern aus Kostenträgersicht die begrenzten Finanzreserven der GKV unnötig belasten. Bei Patienten, die ansonsten keine zuschlagsrelevanten Arzneimittel erhalten, bewirkt die Verordnung von Fampridin für den Kostenträger andererseits einen höheren RSA-Zuschlag. Eine derartige Fallgestaltung dürfte allerdings eher der Ausnahmefall sein.

7.3 Methodische Stärken und Limitationen der Routinedatenanalyse

Als Stärke der Routinedatenanalyse ist die Größe der zugrunde liegenden Stichprobe zu nennen. Mit etwa 10 Mio. Versicherten war die TK im Auswertungszeitraum die größte gesetzliche Krankenkasse in Deutschland.

Weitere Stärken der Routinedatenanalyse betreffen die verwendete Datenbasis, die sich im Wesentlichen aus Stammdaten, KV-Daten der ambulant-ärztlichen Versorgung nach § 295 SGB V, Arzneimittelverordnungsdaten nach § 300 SGB V sowie stationären Daten zu Krankenhausbehandlungen nach § 301 SGB V zusammensetzt. Zu den wichtigsten Vorteilen der Datenbasis zählen die standardisierte Struktur und die Aktualität der Daten (Swart 2021).

Die Arzneimittelverordnungsdaten der Apotheken ermöglichen eine detaillierte Analyse der Inanspruchnahme von Arzneimitteln, da sie alle relevanten Informationen, insbesondere Abgabedatum und PZN, enthalten. Im Gegensatz zu Primärdaten beinhalten die Verordnungsdaten keine Verzerrungen durch selektives Erinnern oder Nichtteilnahme (Neubauer et al. 2014). Arzneimittelverordnungsdaten gelten im Allgemeinen als Goldstandard für pharmakoepidemiologische Untersuchungen des Arzneimittelgebrauchs (Schneeweiss und Avorn 2005).

Eine methodische Stärke der Routinedatenanalyse ist die Anwendung des M2Q-Kriteriums bei ambulanten Diagnosedaten zur Falldefinition eines MS-Patienten, da dies die interne Validität der Ergebnisse erhöht (Horenkamp-Sonntag et al. 2014). Analog des

im (Morbi-)RSA angewendeten M2Q-Kriteriums wurden in die Zielpopulation nur Patienten aufgenommen, für die innerhalb von 365 Tagen in zwei unterschiedlichen Quartalen mindestens zwei ambulante MS-Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „G“ vorlagen. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden im Gegensatz zum (Morbi-)RSA auch entsprechende Diagnosen mit dem Zusatzkennzeichen „Z“ aufgegriffen. Als weitere Voraussetzung wurde festgelegt, dass mindestens eine der ambulanten Diagnosen durch einen Neurologen dokumentiert sein musste.

Eine Limitation der Routinedatenanalyse ergibt sich daraus, dass es sich bei den verwendeten Daten um Sekundärdaten handelt, die zu Abrechnungs- und nicht zu Forschungszwecken erhoben werden (Graf von der Schulenburg et al. 2017). Sie beinhalten daher lediglich abrechnungsrelevante Leistungen und Informationen. Andererseits fördert die Abrechnungsrelevanz die Vollständigkeit und Qualität der Daten.

Die vorgenommene Hochrechnung der TK-Routinedaten auf GKV-Niveau birgt das Risiko, dass die hochgerechneten Verordnungsprävalenzen aufgrund kassenindividueller Unterschiede von den tatsächlichen Werten abweichen. Obwohl der GKV-Leistungskatalog den Versicherten aller gesetzlichen Krankenkassen die gleichen ärztlichen Leistungen ermöglicht, haben Untersuchungen gezeigt, dass die Inanspruchnahme dieser Leistungen zwischen den Versicherten der einzelnen Krankenkassen variiert. Die unterschiedlichen Verhaltensweisen begründen sich durch Abweichungen in der Versichertenstruktur hinsichtlich des Alters, Geschlechts, Bildungsstatus und sozialen Hintergrunds (Hoffmann und Icks 2012). Im Rahmen der Hochrechnung erfolgte hingegen lediglich eine Berücksichtigung der Merkmale „Alter“ und „Geschlecht“.

Daneben sind in GKV-Routinedatensätzen keine klinischen Informationen enthalten, die eine weitergehende Analyse ermöglichen. Zur weitergehenden Auswertung wären v. a. der EDSS-Wert und der MSWS-12-Wert relevant. Außerdem beinhaltet die Datenbasis keine Informationen über privat versicherte Patienten. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass Privatpatienten sich gegenüber GKV-Patienten hinsichtlich soziodemographischer Merkmale, der Leistungsanspruchnahme und des Gesundheitszustands unterscheiden (Kriwy und Mielck 2006; Stauder und Kossow 2017). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse auf die deutsche Gesamtbevölkerung ist daher in Ermangelung des Einbezugs von Privatpatienten, die etwa 10 % der Gesamtversichertenzahl ausmachen, etwas eingeschränkt.

Eine potenzielle Schwäche der Datenselektion besteht darin, dass es durch den alleinigen Einschluss von durchgängig Versicherten zu einer Unterschätzung der Zielpopulation kommen kann, da Verstorbene und Kassenwechsler unberücksichtigt bleiben.

Ferner ergibt sich eine Limitation aus dem auf vier Jahre begrenzten Auswertungszeitraum von 2017 bis 2020. Die Begrenzung ist darauf zurückzuführen, dass die TK die ambulanten Diagnosedaten eines Quartals lediglich etwas länger als vier Jahre speichert. Bei den Anfang bzw. Mitte 2020 zugelassenen Wirkstoffen Siponimod und Ozanimod besteht zudem die Möglichkeit, dass die ermittelten Verordnungsprävalenzen aufgrund der kurzen Verfügbarkeit der Wirkstoffe sowie einer damit einhergehenden fehlenden Etablierung aktuell nicht mehr repräsentativ sind.

Ein weiteres Problem stellt die teilweise unzureichende Kodier-Qualität ambulanter Diagnosedaten dar (IGES Institut 2012). Mögliche Ursachen hierfür sind ärztliche Fehldiagnosen und Manipulationen. Um sicherzustellen, dass die Zielpopulation ausschließlich Patienten mit einer tatsächlichen MS-Erkrankung beinhaltet, erfolgte die interne Diagnosevalidierung durch Anwendung des M2Q-Kriteriums. Dennoch ist eine Überschätzung der Zielpopulation nicht vollständig auszuschließen.

Die externe Validierung der ambulanten Diagnosedaten durch einen Vergleich mit den entsprechenden Originaldaten, beispielsweise klinischen Parametern wie MRT-Aufnahmen, die das Vorliegen einer MS-Erkrankung eindeutig belegen, war aufgrund der anonymisierten Form der Diagnosedaten retrospektiv nicht möglich (Horenkamp-Sonntag et al. 2014).

Bei den Arzneimittelverordnungsdaten der Apotheken besteht zudem das Problem, dass diese keine Rückschlüsse darauf zulassen, ob die Arzneimittel vom Patienten auch tatsächlich eingenommen wurden (Hoffmann et al. 2008).

Des Weiteren ist aufgrund der pauschalierten Abrechnung von Krankenhausbehandlungen keine differenzierte Analyse der stationären Arzneimitteltherapie möglich (Neubauer et al. 2014). Lediglich die Arzneimittelverordnungsdaten der Apotheken lassen eine detaillierte Analyse der einzelnen Medikamente zu. Der stationäre Bereich konnte bei der Bestimmung der Verordnungsprävalenzen daher nicht berücksichtigt werden. Etwa bei Schubbehandlungen, die häufig stationär durchgeführt werden, bleibt durch die fehlende Berücksichtigung des stationären Bereichs ein relevanter Anteil außer Ansatz. Der Anteil an MS-Patienten, die infolge eines Schubereignisses eine

akute Glukokortikoid-Therapie erhalten, dürfte daher in Wirklichkeit höher liegen als in der vorliegenden Analyse ausgewiesen.

8 Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Routinedatenanalyse wurden verschiedene versorgungsrelevante Fragestellungen zur Inanspruchnahme von Arzneimitteln im Indikationsgebiet MS untersucht. Die ausgewerteten Routinedaten bieten eine geeignete Basis, um Maßnahmen zur Optimierung der Versorgung abzuleiten. Im vorliegenden Kapitel werden daher Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Routinedatenanalyse einschließlich deren Diskussion gezogen. Des Weiteren erfolgt ein Ausblick auf forschungsrelevante Aspekte.

8.1 DMTs

Im Hinblick auf die Arzneimittelgruppe der DMTs wurden mehrere Fragestellungen evaluiert. Diese betreffen die Inanspruchnahme von DMTs, den Stellenwert von Rituximab im Off-Label-Use und die Relevanz von Glatirameracetat-Generika in der realen Versorgung von MS-Patienten.

8.1.1 Verordnungshäufigkeit von DMTs

Der hohe Anteil an MS-Patienten ohne Behandlung mit DMTs könnte auf eine Unterversorgung hindeuten und sollte in künftigen Studien eingehender betrachtet werden. Insbesondere gilt dies für Patienten ohne DMT-Verordnungen, die Glukokortikoide zur Schubtherapie erhalten haben. Hier bedürfte es einer longitudinalen Untersuchung, um zu evaluieren, ob bei diesen Patienten nach dem Schubereignis DMTs zur Prävention von weiteren Schüben eingesetzt wurden. Ergäbe die Auswertung, dass dies nicht der Fall ist, würden sich die Hinweise, die auf eine Unterversorgung hindeuten, weiter verdichten. In den durchzuführenden Studien wäre eine Verknüpfung von Sekundärdaten mit klinischen Parametern in Form eines Datenlinkage-Verfahrens, das ein spezielles Datenschutzkonzept erfordert, wünschenswert (Swart et al. 2015). Weiter sollte evaluiert werden, ob bei der Versorgung mit DMTs regionale Unterschiede bestehen. Diese könnten u. a. durch eine heterogene Versorgungsinfrastruktur begründet sein. So ist es möglich, dass eine geringere Dichte an neurologischen Praxen mit einer schlechteren Versorgung von MS-Patienten einhergeht.

8.1.2 Rituximab im Off-Label-Use

Der geringfügige Anteil an Off-Label-Verordnungen von Rituximab bei deutschen GKV-Patienten mit MS ist angesichts der Nennung als offizielle Therapiealternative in Leit-

linien und der in Schweden praktizierten häufigen Anwendung bemerkenswert. Die niedrige Verordnungsprävalenz könnte im Zusammenhang mit den Hürden des Off-Label-Use stehen. Diese betreffen v. a. die Kostenübernahme und die erweiterten Haftungspflichten der behandelnden Ärzte. Anders als in Deutschland ist der Off-Label-Use von Rituximab zur MS-Behandlung in Schweden regulär erstattungsfähig (Berntsson et al. 2018). Ob die dargelegten Vermutungen zutreffend sind, könnte z. B. über eine Ärztebefragung ermittelt werden. Ebenfalls von Interesse wäre es, ob der Mitte 2022 vom BDN und BVDN mit verschiedenen Ersatzkassen geschlossene „MS-Vertrag“, der eine Kostenübernahme ohne vorigen Antrag ermöglicht, zu einem vermehrten Einsatz von Rituximab zur MS-Therapie geführt hat. In Anbetracht der wirtschaftlichen und bereits bekannten therapeutischen Vorteile sollte, abgesehen vom „MS-Vertrag“, auch die Möglichkeit einer regulären Leistungsübernahme für den Off-Label-Einsatz von Rituximab zur MS-Behandlung überdacht werden. Eine reguläre Leistungsübernahme ist in Deutschland derzeit nicht möglich, da aufgrund der Verfügbarkeit alternativer Therapieoptionen eines von drei Kriterien nicht erfüllt ist. Analog dem schwedischen Bewertungsverfahren sollte jedoch die Verfügbarkeit alternativer Therapieoptionen nach eigener Auffassung kein Ausschlusskriterium für die reguläre Kostenübernahme von Arzneimitteln im Off-Label-Einsatz sein, da die Möglichkeit besteht, dass mangels regulärer Kostenübernahme wirtschaftlich und therapeutisch vorteilhafte Arzneimittel nicht eingesetzt werden. Denkbar wäre zudem, auch die Kosteneffektivität von Arzneimitteln, deren Nutzen in Studien belegt wurde, in die Bewertung einzubeziehen. Dieses Kriterium wird beispielsweise im schwedischen Bewertungsmodell berücksichtigt (Weda et al. 2017).

Weiter wäre sowohl aus klinischer Sicht als auch aus der Perspektive des Kostenträgers die Durchführung einer Nichtunterlegenheitsstudie von Rituximab im Vergleich zu Ocrelizumab wünschenswert. Zur Berücksichtigung der Bedürfnisse von Patienten sollten in der Studie auch patientenrelevante Endpunkte wie „Fatigue“ und „Lebensqualität“ untersucht werden.

Es besteht ganz allgemein ein Bedarf an direktvergleichenden Studien innerhalb der Gruppe der DMTs. Es ist anzunehmen, dass die pharmazeutischen Unternehmen insbesondere im Hinblick auf den Vergleich zwischen Rituximab und Ocrelizumab kein wirtschaftliches Interesse an der Durchführung derartiger Studien haben. Folglich käme hier wohl nur eine staatlich geförderte Vergleichsstudie in Betracht. Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung werden auf Antrag durch das

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, um bestehende Evidenzlücken zu schließen und auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse die gesellschaftliche Wohlfahrt zu steigern (BMBF 2022b). Das BMBF fördert beispielsweise bereits eine vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. durchgeführte Pilotstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer B-Zell-Depletion durch Rituximab bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) (BMBF 2022a).

8.1.3 Stellenwert von Glatirameracetat-Generika

Die Ergebnisse der Routinedatenstudie zeigen, dass bei der Verordnung des Wirkstoffs Glatirameracetat überwiegend das Originalpräparat Copaxone® eingesetzt wurde. Das günstigere Generikum Clift® kam überraschenderweise kaum zur Anwendung. Der sehr geringe Stellenwert des Generikums Glatirameracetat AbZ® ist aufgrund höherer Kosten im Vergleich zum Originalpräparat Copaxone® nachvollziehbar. Aus Sicht des Kostenträgers wäre es von Interesse, die Gründe für den Vorzug des Originalpräparats genauer zu erforschen. Zu diesem Zweck sollte in weiteren Routinedatenanalysen evaluiert werden, ob der überwiegende Einsatz des Originalpräparats durch die Verwendung des Aut-idem-Kreuzes seitens der verordnenden Ärzte verursacht wird. Sollte dies der Fall sein, könnten die Hintergründe der Therapieentscheidungen im Rahmen einer Ärztebefragung evaluiert werden.

Aus Kostenträgersicht wäre eine höhere Marktdurchdringung des Präparats Clift®, insbesondere für Versicherte von Krankenkassen ohne Rabattverträge, wünschenswert. Gleiches gilt, wenn mit dem Hersteller von Clift® und mindestens einem weiteren Hersteller des Wirkstoffs Glatirameracetat Rabattvereinbarungen im Rahmen eines Open-House-Verfahrens ohne Preissicherung bestehen. Darüber hinaus wären ausgeglichene Marktanteile für die GKV-Versorgung im Hinblick auf die Lieferfähigkeit des Wirkstoffs Glatirameracetat vorteilhaft, da es bei Lieferengpässen wichtig ist, Alternativen zu haben, die auch in ausreichender Menge für den deutschen Markt produziert werden.

Sollten Vorbehalte gegen die Wirksamkeit von Clift® bestehen, wäre es vonnöten, Ärzte für die Gleichwertigkeit des Generikums zu sensibilisieren. Zu diesem Zweck können die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten GATE-Studie herangezogen werden, in der die Gleichwertigkeit hinsichtlich der Wirksamkeit von Clift® und Copaxone®

nachgewiesen wurde (Cohen et al. 2015). Auch könnten die öffentlichen Apotheken zur Zusammensetzung der Apothekenlager beraten werden.

8.2 Symptombezogene MS-Therapie

Die Fachinformation schreibt vor, dass der Anfangstherapieversuch im Rahmen einer Fampridin-Behandlung bei Non-Respondern auf zwei bis maximal vier Wochen zu begrenzen ist, und die Literatur geht von einer Responder-Quote von weniger als 40 % aus (Behm und Morgan 2018). Angesichts der in der Literatur angenommenen Responder-Quote ist es überraschend, dass rund 60 % der Patienten mit einer Fampridin-Therapie diese über einen Zeitraum von sieben Monaten oder länger erhielten. Derzeit ist jedoch unklar, ob sich diese Beobachtung darauf zurückführen lässt, dass die Responder-Quote tatsächlich höher liegt als angenommen, oder ob der in der Fachinformation geforderte Anfangstherapieversuch seitens der Ärzte nur unzureichend berücksichtigt wird. Diese Frage sollte künftig – etwa durch eine Ärztebefragung – weiter erforscht werden. Dabei wäre es von Relevanz, die Ergebnisse der im Rahmen des Anfangstherapieversuchs durchgeführten Gehfähigkeitstests zu berücksichtigen. Da klinische Parameter in Routinedaten nicht enthalten sind, ist eine Verknüpfung von Routinedaten mit den benötigten klinischen Daten im Rahmen eines Datenlinkage-Verfahrens vonnöten. Ein solches Verfahren ist jedoch methodisch aufwendig und mit der Erfüllung hoher datenschutzrechtlicher Auflagen verbunden (Swart et al. 2015).

Ergeben die weitergehenden Untersuchungen, dass hinsichtlich der Dauer des Anfangstherapieversuchs Optimierungspotenzial besteht, erscheint es sinnvoll, die Behandler hierfür durch Informationsschreiben zu sensibilisieren. Auch die Vereinbarung einer extrabudgetären Vergütung im Rahmen eines Vertrags der besonderen Versorgung nach § 140a SGB V für die fachinformationskonforme Durchführung des Anfangstherapieversuchs könnte dazu beitragen, Verbesserungen herbeizuführen. Insbesondere die regelmäßige Überprüfung des Responder-Status ließe sich so sicherstellen.

8.3 Ausblick

Nach Ablauf des Patentschutzes von Fingolimod wurden Mitte 2022 mehrere Generika in den Wirkstärken 0,25 mg und 0,50 mg eingeführt, die im Vergleich zum Originator Gilenya® von Novartis bis zu 90 % günstiger waren (CGM Lauer 2022b). Trotz des Ablaufs der Marktexklusivität des Wirkstoffs Fingolimod hat Novartis im Januar 2023 ein nachträgliches Dosierungspatent auf die Wirkstärke 0,50 mg erhalten, sodass alle

Fingolimod-Generika dieser Wirkstärke wieder vom Markt genommen werden mussten. Mehr als ein Dutzend Generika-Hersteller haben daraufhin Klage eingereicht, über die zum derzeitigen Stand noch nicht abschließend entschieden wurde (Klos 2023). Aus Kostenträgersicht wäre ein Verfahrensausgang zugunsten der Generika-Hersteller wünschenswert, da Gilenya® zu den 30 führenden Arzneimitteln nach Nettokosten in der GKV zählt (Ludwig und Mühlbauer 2022) .

Angesichts des zu erwartenden Patentauslaufs von weiteren DMTs sollte aus Kostenträgersicht in künftigen Studien das Ausmaß des Gebrauchs von kostengünstigeren Generika und Biosimilars in der Indikation MS evaluiert werden.

Speziell bezogen auf den Wirkstoff Dimethylfumarat ist es von Interesse, inwieweit die Verordnungen über Dimethylfumarat durch die weiterentwickelte Wirkstoffvariante Diroximelfumarat abgelöst werden und welche Gründe hierfür eine Rolle spielen. Ebenso wie Dimethylfumarat ist auch Diroximelfumarat ein Prodrug, das im Körper in die aktive Wirkform Monomethylfumarat überführt wird. Zu Diroximelfumarat wurde bisher keine placebokontrollierte klinische Wirksamkeitsstudie mit den für das Indikationsgebiet MS typischen Endpunkten durchgeführt. Die im Jahr 2022 durch die EMA erteilte Zulassung basiert auf pharmakokinetischen Überbrückungsstudien zum Nachweis der Bio-äquivalenz von Diroximelfumarat (Handelsname: Vumerity®) zu Dimethylfumarat hinsichtlich des wirksamkeitsbestimmenden Metaboliten Monomethylfumarat (EMA 2021). Die Studienergebnisse legten nahe, dass für Diroximelfumarat ein mit Dimethylfumarat vergleichbares Wirksamkeitsprofil angenommen werden kann. In der EVOLVE-2-Studie wurde gezeigt, dass Diroximelfumarat gegenüber Dimethylfumarat eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit, gemessen anhand der „Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale (IGISIS)“, aufweist (Naismith et al. 2020). Im elektronischen IGISIS-Fragebogen mussten die Patienten die Intensität und Dauer der wichtigsten gastrointestinalen Symptome einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ober- und Unterbauchschmerzen sowie Durchfall, auf einer Skala von 0 („nicht vorhanden“) bis 10 („extrem“) bewerten (Wundes et al. 2021). Die klinische Relevanz des verwendeten IGISIS-Fragebogens wird allerdings von Seiten der EMA infrage gestellt (EMA 2021). Angesichts des ausgelaufenen Patentschutzes des Dimethylfumarat-Originators Tecfidera® und der fragwürdigen Aussagekraft der EVOLVE-2-Studie stuften die Autoren des arznei-telegramms® die Anfang 2022 erfolgte Einführung von Diroximelfumarat (Handelsname: Vumerity®) lediglich als Evergreening-Strategie des Pharmaherstellers Biogen ein (arznei-telegramm® 2022). Mit dem EuGH-Urteil vom 16. März 2023 wurde

Tecfidera® mindestens bis zum 4. Februar 2024 wieder unter Patentschutz gestellt (EuGH 2023). Alle bis dahin eingeführten Dimethylfumarat-Generika mussten folglich wieder vom Markt genommen werden. Bei MS-Patienten, die auf eine Behandlung mit Dimethylfumarat ansprechen und den Wirkstoff gut vertragen, ist aus Kostenträgersicht Dimethylfumarat gegenüber dem derzeit teureren Wirkstoff Diroximelfumarat vorzuziehen. Die Kostenvorteile von Dimethylfumarat werden sich weiter verstärken, wenn der Patentschutz des Dimethylfumarat-Originators Tecfidera® Anfang Februar 2024 tatsächlich auslaufen sollte. Für MS-Patienten, die Dimethylfumarat nicht gut vertragen, könnte Diroximelfumarat die bessere Behandlungsalternative darstellen. Laut der EVOLVE-2-Studie weist Diroximelfumarat im Vergleich zu Dimethylfumarat eine verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit auf. Es gilt daher zukünftig zu evaluieren, ob MS-Patienten, die Diroximelfumarat erhalten, zuvor bereits mit Dimethylfumarat behandelt wurden und warum die Umstellung erfolgt ist.

Außerdem ist Mitte 2023 der Beschluss eines vergleichenden Nutzenbewertungsverfahrens zu den Eskalationstherapien mit Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zu erwarten. Ziel des Verfahrens ist die Untersuchung von Fragestellungen zu verschiedenen Therapiestrategien bei hochaktiver RRMS im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (G-BA 2021a). Dabei werden die Basistherapie, die Eskalationstherapie und die Eskalationstherapie mit Deeskalationsmöglichkeit verglichen. Weiter wird der Wechsel der verschiedenen DMTs untereinander innerhalb einer Therapiestrategie einem Vergleich unterzogen (IQWiG 2021). Als Grundlage der Untersuchung werden gemäß dem Berichtsplan des IQWiG RCTs herangezogen, die einen Vergleich von verschiedenen Therapiestrategien – und nicht nur von einzelnen Arzneimitteln – ermöglichen (IQWiG 2021). Durch die Untersuchung sind bezüglich der hochaktiven RRMS patientenrelevante und für die Versorgungspraxis dringend erforderliche Erkenntnisse zur Anwendungspriorisierung der zehn DMTs untereinander zu erwarten. Außerdem werden durch das vergleichende Verfahren die Arzneimittel Alemtuzumab und Natalizumab erstmals einer Nutzenbewertung unterzogen.

Literaturverzeichnis

- Aharoni, R. (2014): Immunomodulation neuroprotection and remyelination – the fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: a critical review. In: *Journal of autoimmunity* 54, S. 81–92. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.05.005.
- Ahrweiller, K.; Rousseau, C.; Le Page, E.; Bajoux, E.; Leray, E.; Michel, L. et al. (2020): Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 26 (8), S. 924–935. DOI: 10.1177/1352458519848090.
- Aktas, O.; Wattjes, M. P.; Stangel, M.; Hartung, H.-P. (2018): Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017. In: *Der Nervenarzt* 89 (12), S. 1344–1354. DOI: 10.1007/s00115-018-0550-0.
- Alfredsson, L.; Olsson, T. (2019): Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. In: *Cold Spring Harb Perspect Med* 9 (4). DOI: 10.1101/cshperspect.a028944.
- Aoki, M.; Aoki, H.; Ramanathan, R.; Hait, N. C.; Takabe, K. (2016): Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune Cells and Inflammation: Roles and Therapeutic Potential. In: *Mediators of Inflammation* 2016, S. 8606878. DOI: 10.1155/2016/8606878.
- arznei-telegramm® (2001): Immunmodulierende Therapie der Multiplen Sklerose. In: *arznei-telegramm* (32), S. 106–110. Online verfügbar unter https://www.arznei-telegramm.de/html/2001_11/01111106_01.html, zuletzt geprüft am 19.01.2021.
- arznei-telegramm® (2022): Neu auf dem Markt EVERGREENING: NEUE FUMARSÄUREZUBEREITUNG BEI MULTIPLER SKLEROSE (53), S. 17–19.
- BÄK (2021): Ergebnisse der Ärztestatistik zum 31.12.2020. Online verfügbar unter <https://www.bundesaerztekammer.de/baek/ueber-uns/aerztestatistik/aerztestatistik-2020>, zuletzt geprüft am 21.02.2023.
- Baker, D.; Herrod, S. S.; Alvarez-Gonzalez, C.; Zalewski, L.; Albor, C.; Schmierer, K. (2017): Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. In: *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 4 (4), e360. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000360.
- Baldin, E.; Lugaresi, A. (2020): Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 21 (16), S. 1955–1964. DOI: 10.1080/14656566.2020.1799977.
- BAS (2019a): Festlegungen nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2020. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 24.05.2020.

- BAS (2019b): Krankheitswahl für das Ausgleichsjahr 2020. Anlage 2 – Dokumentation der Berechnungsschritte. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 24.05.2020.
- BAS (2021a): Anlage 3 zu den Festlegungen nach § 8 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2022. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 09.05.2022.
- BAS (2021b): Erläuterungen zur Festlegung von Risikogruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für das RSA-Ausgleichsjahr 2022. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 29.05.2022.
- BAS (2021c): Festlegungen nach § 8 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2022. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 29.05.2022.
- BAS (2021d): Risikostrukturausgleich – Festlegungen. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 12.04.2021.
- BAS (2021e): Weiterentwicklung des Risikostrukturausgleichs. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/weiterentwicklung/>, zuletzt geprüft am 13.04.2021.
- Bayas, A.; Berthele, A.; Hemmer, B.; Warnke, C.; Wildemann, B. (2021): Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and MOG-IgG-associated disorders. In: *Neurological research and practice* 3 (1), S. 45. DOI: 10.1186/s42466-021-00139-8.
- Behm, K.; Morgan, P. (2018): The effect of symptom-controlling medication on gait outcomes in people with multiple sclerosis: a systematic review. In: *Disability and Rehabilitation* 40 (15), S. 1733–1744. DOI: 10.1080/09638288.2017.1309581.
- Behrens, J. R.; Rasche, L.; Gieß, R. M.; Pfuhl, C.; Wakonig, K.; Freitag, E. et al. (2016): Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. In: *Eur J Neurol* 23 (1), S. 62–67. DOI: 10.1111/ene.12788.
- Berntsson, S. G.; Kristoffersson, A.; Boström, I.; Feresiadou, A.; Burman, J.; Landtblom, A. M. (2018): Rapidly increasing off-label use of rituximab in multiple sclerosis in Sweden - Outlier or predecessor? In: *Acta neurologica Scandinavica* 138 (4), S. 327–331. DOI: 10.1111/ane.12963.
- Berthele, A. (2022): Rituximab in der Immuntherapie der Multiplen Sklerose. In: *NeuroTransmitter* 33 (7-8), S. 33–38. DOI: 10.1007/s15016-022-9524-3.

- Besser, J. F. (1976): 4-aminopyridine for protecting crops from birds - a current review. In: *Proceedings of the Vertebrate Pest Conference* (7).
- Bestmann, A.; Telschow, C.; Stegmann, M. (2014): Klassifikationssysteme. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber, S. 331–346.
- Beutler, E. (1992): Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). In: *The Lancet* 340 (8825), S. 952–956. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92826-2.
- BfArM (2020): ICD-10-GM Version 2021. Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-g35-g37.htm>, zuletzt geprüft am 08.03.2021.
- BfArM (2022a): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. Online verfügbar unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html>.
- BfArM (2022b): ATC-Klassifikation. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/_node.html, zuletzt aktualisiert am 2022, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- BfArM (2022c): Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- BfArM (2023a): ICD-10-GM. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- BfArM (2023b): ICD-10-GM – Historie und Ausblick. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/Historie/_node.html, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- BfArM (2023c): Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- BfArM (2023d): Systematisches Verzeichnis der ICD-10-GM. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/Systematik/_node.html, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- Biogen (2018): Rote-Hand-Brief zu Daclizumab (Zinbryta®): Rückruf und Ruhen der Zulassung in der Europäischen Union. Online verfügbar unter <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/18-03-12-rhb-zinbryta-daclizumab.pdf>, zuletzt geprüft am 19.01.2021.

- Bjartmar, C.; Kidd, G.; Mörk, S.; Rudick, R.; Trapp, B. D. (2000): Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. In: *Annals of Neurology* 48 (6), S. 893–901.
- BMBF (2022a): ABCD – Eine Pilotstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit einer B-Zell-Depletion mit Rituximab bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Online verfügbar unter <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/abcd-eine-pilotstudie-zur-evaluation-der-wirksamkeit-und-sicherheit-einer-b-zell-depletion-15447.php>, zuletzt geprüft am 31.12.2022.
- BMBF (2022b): Richtlinie zur Förderung klinischer Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung. Online verfügbar unter <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/14731.php>, zuletzt geprüft am 14.12.2022.
- BMG (2020a): Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz. Online verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fairer-kassenwettbewerb-gesetz.html>, zuletzt geprüft am 13.04.2021.
- BMG (2020b): Risikostrukturausgleich (RSA). Online verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/risikostrukturausgleich.html>, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- Braune, S.; Grimm, S.; van Hövell, P.; Freudensprung, U.; Pellegrini, F.; Hyde, R.; Bergmann, A. (2018): Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. In: *Journal of neurology* 265 (12), S. 2980–2992. DOI: 10.1007/s00415-018-9083-5.
- Braune, S.; Rossnagel, F.; Dikow, H.; Bergmann, A. (2021): Impact of drug diversity on treatment effectiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Germany between 2010 and 2018: real-world data from the German NeuroTransData multiple sclerosis registry. In: *BMJ Open* 11 (8), e042480. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042480.
- Browne, P.; Chandraratna, D.; Angood, C.; Tremlett, H.; Baker, C.; Taylor, B. V.; Thompson, A. J. (2014): Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. In: *Neurology* 83 (11), S. 1022–1024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768.
- Bsteh, G.; Ehling, R.; Lutterotti, A.; Hegen, H.; Di Pauli, F.; Auer, M. et al. (2016): Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. In: *PloS one* 11 (7), e0158978. DOI: 10.1371/journal.pone.0158978.

- Bundesgesetzblatt (2010): Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Vom 22. Dezember 2010. Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 30: 1202-1220. Online verfügbar unter http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl110s2262.pdf, zuletzt geprüft am 06.02.2020.
- Bundestag (2022): Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). In: Bundesgesetzblatt 2022 (Teil 1 Nr. 42).
- Busse, R.; Drösler, S.; Glaeske, G.; Greiner, W.; Schäfer, T.; Schrappe, M. (2007): Wissenschaftliches Gutachten für die Auswahl von 50 bis 80 Krankheiten zur Berücksichtigung im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. Online verfügbar unter https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2019/01/20080205_Gutachten_Wissenschaftlicher_Beirat_Risikostrukturausgleich.pdf, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- BVA (2008): So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfonds. Online verfügbar unter https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- BVA (2019a): Anlage 1: Erläuterungen zur Festlegung zur Auswahl der im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020. Online verfügbar unter <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>, zuletzt geprüft am 24.05.2020.
- BVA (2019b): Bekanntgabe der für das Ausgleichsjahr 2020 zu berücksichtigenden Krankheiten und Diagnosen nach § 31 Abs. 2 RSAV. Online verfügbar unter https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2020/Krankheitsauswahl/03_KHA_AJ2020_Festlegung.zip, zuletzt geprüft am 24.05.2020.
- Calabresi, P. A.; Kieseier, B. C.; Arnold, D. L.; Balcer, L. J.; Boyko, A.; Pelletier, J. et al. (2014a): Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. In: *The Lancet Neurology* 13 (7), S. 657–665. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
- Calabresi, P. A.; Radue, E.-W.; Goodin, D.; Jeffery, D.; Rammohan, K. W.; Reder, A. T. et al. (2014b): Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (6), S. 545–556. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3.

- Carson, D. A.; Wasson, D. B.; Kaye, J.; Ullman, B.; Martin, D. W.; Robins, R. K.; Montgomery, J. A. (1980): Deoxycytidine kinase-mediated toxicity of deoxyadenosine analogs toward malignant human lymphoblasts in vitro and toward murine L1210 leukemia in vivo. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77 (11), S. 6865–6869. DOI: 10.1073/pnas.77.11.6865.
- CGM Lauer (2021): LAUER-TAXE® Online 4.0, Datenstand: 01.10.2021. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, zuletzt geprüft am 01.10.2021.
- CGM Lauer (2022a): LAUER-TAXE® Online 4.0, Datenstand: 01.04.2022. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, zuletzt geprüft am 01.04.2022.
- CGM Lauer (2022b): LAUER-TAXE® Online 4.0, Datenstand: 15.06.2022. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, zuletzt geprüft am 15.06.2022.
- CGM Lauer (2023a): LAUER-TAXE® Online 4.0, Datenstand: 01.04.2023. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, zuletzt geprüft am 07.04.2023.
- CGM Lauer (2023b): LAUER-TAXE® Online 4.0, Datenstand: 15.03.2023. Online verfügbar unter <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, zuletzt geprüft am 18.03.2023.
- Charil, A.; Yousry, T. A.; Rovaris, M.; Barkhof, F.; Stefano, N. de; Fazekas, F. et al. (2006): MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. In: *The Lancet Neurology* 5 (10), S. 841–852. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70572-5.
- Chaudhry, B. Z.; Cohen, J. A.; Conway, D. S. (2017): Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. In: *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 14 (4), S. 859–873. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-4.
- Chisari, C. G.; Sgarlata, E.; Arena, S.; Toscano, S.; Luca, M.; Patti, F. (2022): Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. In: *Journal of neurology* 269 (1), S. 159–183. DOI: 10.1007/s00415-020-10362-z.
- Chitnis, T.; Banwell, B.; Kappos, L.; Arnold, D. L.; Gücüyener, K.; Deiva, K. et al. (2021): Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 20 (12), S. 1001–1011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
- Chun, J.; Giovannoni, G.; Hunter, S. F. (2021): Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. In: *Drugs* 81 (2), S. 207–231. DOI: 10.1007/s40265-020-01431-8.
- Cohan, S.; Lucassen, E.; Smoot, K.; Brink, J.; Chen, C. (2020): Sphingosine-1-Phosphate: Its Pharmacological Regulation and the Treatment of Multiple Sclerosis: A Review Article. In: *Biomedicines* 8 (7). DOI: 10.3390/biomedicines8070227.

- Cohen, J. (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=1192162>.
- Cohen, J.; Belova, A.; Selmaj, K.; Wolf, C.; Sormani, M. P.; Oberyé, J. et al. (2015): Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA neurology* 72 (12), S. 1433–1441. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2154.
- Cohen, J. A.; Barkhof, F.; Comi, G.; Hartung, H.-P.; Khatri, B. O.; Montalban, X. et al. (2010): Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 362 (5), S. 402–415. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
- Cohen, J. A.; Coles, A. J.; Arnold, D. L.; Confavreux, C.; Fox, E. J.; Hartung, H.-P. et al. (2012): Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1819–1828. In: *The Lancet* 380 (9856), S. 1819–1828. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- Cohen, J. A.; Comi, G.; Selmaj, K. W.; Bar-Or, A.; Arnold, D. L.; Steinman, L. et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 18(11), 1021–1033. In: *The Lancet Neurology* 18 (11), S. 1021–1033. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
- Coles, A. J. (2013): Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. In: *Neurotherapeutics* 10 (1), S. 29–33. DOI: 10.1007/s13311-012-0159-0.
- Coles, A. J.; Twyman, C. L.; Arnold, D. L.; Cohen, J. A.; Confavreux, C.; Fox, E. J. et al. (2012): Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. In: *The Lancet* 380 (9856), S. 1829–1839. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- Comi, G.; Kappos, L.; Selmaj, K. W.; Bar-Or, A.; Arnold, D. L.; Steinman, L. et al. (2019): Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 18(11), 1009–1020. In: *The Lancet Neurology* 18 (11), S. 1009–1020. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X.
- Comi, G.; Martinelli, V.; Rodegher, M.; Moiola, L.; Bajenaru, O.; Carra, A. et al. (2009): Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 374 (9700), S. 1503–1511. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9.

- Comi, G.; Stefano, N. de; Freedman, M. S.; Barkhof, F.; Polman, C. H.; Uitdehaag, B. M. J. et al. (2012): Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 11 (1), S. 33–41. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70262-9.
- Confavreux, C.; Aimard, G.; Devic, M. (1980): Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. In: *Brain : a journal of neurology* 103 (2), S. 281–300. DOI: 10.1093/brain/103.2.281.
- Confavreux, C.; O'Connor, P.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Miller, A. E.; Olsson, T. P. et al. (2014): Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (3), S. 247–256. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- Confavreux, C.; Vukusic, S.; Adeleine, P. (2003): Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. In: *Brain : a journal of neurology* 126 (Pt 4), S. 770–782. DOI: 10.1093/brain/awg081.
- Cox, D.; Brennan, M.; Moran, N. (2010): Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities. In: *Nature reviews. Drug discovery* 9 (10), S. 804–820. DOI: 10.1038/nrd3266.
- Cree, B. A. C.; Gourraud, P.-A.; Oksenberg, J. R.; Bevan, C.; Crabtree-Hartman, E.; Gelfand, J. M. et al. (2016): Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. In: *Annals of Neurology* 80 (4), S. 499–510. DOI: 10.1002/ana.24747.
- Cutter, G. R.; Baier, M. L.; Rudick, R. A.; Cookfair, D. L.; Fischer, J. S.; Petkau, J. et al. (1999): Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. In: *Brain: a journal of neurology* 122 (Pt 5) (5), S. 871–882. DOI: 10.1093/brain/122.5.871.
- D'Ambrosio, D.; Freedman, M. S.; Prinz, J. (2016): Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. In: *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 7 (1), S. 18–33. DOI: 10.1177/2040622315617354.
- DAZ (2016): Arzneimittel-Rabatte Open-House-Modell zulässig. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/06/15/open-house-modell-zulässig-br>, zuletzt geprüft am 23.01.2023.
- DAZ (2018): ARD-Sendung: Kontraste stellt Roche wegen Ocrevus an den Pranger. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/02/08/kontraste-stellt-roche-an-den-pranger>, zuletzt geprüft am 26.12.2020.
- Dendrou, C. A.; Fugger, L.; Friese, M. A. (2015): Immunopathology of multiple sclerosis. In: *Nat Rev Immunol* 15 (9), S. 545–558. DOI: 10.1038/nri3871.

- DGN (2014): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. Online verfügbar unter https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_Archiv-min.pdf, zuletzt geprüft am 11.04.2021.
- Die Techniker (2021): Unternehmensdaten der Techniker Krankenkasse. Online verfügbar unter <https://www.tk.de/presse/tk-unternehmensdaten-2051018>, zuletzt aktualisiert am 13.04.2021, zuletzt geprüft am 01.05.2021.
- Dierks, C. (2019): „Off-label use“ – der Arzt zwischen Haftungs- und Sozialrecht. In: *Forum* 34 (5), S. 430–433. DOI: 10.1007/s12312-019-00670-5.
- DiLillo, D. J.; Hamaguchi, Y.; Ueda, Y.; Yang, K.; Uchida, J.; Haas, K. M. et al. (2008): Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 180 (1), S. 361–371. DOI: 10.4049/jimmunol.180.1.361.
- DIMDI (2010): Basiswissen Kodieren. Eine kurze Einführung in die Anwendung von ICD-10-GM und OPS. Hg. v. DIMDI. Online verfügbar unter <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/basiswissen-kodieren-2010.pdf>, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- DIMDI (2019): ICD-10-GM Version 2020. Kommentar zur ICD-10-GM Version 2020. Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/zusatz-03-kommentar.htm>, zuletzt geprüft am 09.06.2020.
- DKG; GKV-SV; Verband der PKV (2016): Kalkulation von Behandlungskosten. Handbuch zur Anwendung in Krankenhäusern. Online verfügbar unter https://www.g-drg.de/Kalkulation2/DRG-Fallpauschalen_17b_KHG/Kalkulationshandbuch, zuletzt geprüft am 21.04.2020.
- Drösler, S.; Garbe, E.; Hasford, J.; Schubert, I.; Ulrich, V.; van de Ven, W. et al. (2017): Sondergutachten zu den Wirkungen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches. Bonn. Online verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Sondergutachten_Wirkung_RSA_2017.pdf, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- Du, J.; Wang, H.; Zhong, C.; Peng, B.; Zhang, M.; Li, B. et al. (2007): Structural basis for recognition of CD20 by therapeutic antibody Rituximab. In: *The Journal of biological chemistry* 282 (20), S. 15073–15080. DOI: 10.1074/jbc.M701654200.

- Dunn, J.; Blight, A. (2011): Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. In: *Current Medical Research and Opinion* 27 (7), S. 1415–1423. DOI: 10.1185/03007995.2011.583229.
- Durr, F. E.; Wallace, R. E.; Citarella, R. V. (1983): Molecular and biochemical pharmacology of mitoxantrone. In: *Cancer Treatment Reviews* 10, S. 3–11. DOI: 10.1016/0305-7372(83)90016-6.
- Ebers, G. C. (1998): Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. In: *The Lancet* 352 (9139), S. 1498–1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03334-0.
- Eguale, T.; Buckeridge, D. L.; Verma, A.; Winslade, N. E.; Benedetti, A.; Hanley, J. A.; Tamblyn, R. (2016): Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. In: *JAMA internal medicine* 176 (1), S. 55–63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058.
- EMA (2011): Fampyra: EPAR – Public assessment report. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra>, zuletzt geprüft am 26.06.2022.
- EMA (2012): Public statement – MabCampath (alemtuzumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-mabcampath-alemtuzumab-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf, zuletzt geprüft am 21.01.2023.
- EMA (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf, zuletzt geprüft am 29.03.2021.
- EMA (2017a): EMA concludes review of Zinbryta and confirms further restrictions to reduce risk of liver damage European Medicines Agency. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-concludes-review-zinbryta-confirms-further-restrictions-reduce-risk-liver-damage_en.pdf, zuletzt geprüft am 19.01.2021.
- EMA (2017b): Fampyra: EPAR – Summary for the public. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/fampyra-epar-summary-public_en.pdf, zuletzt geprüft am 31.08.2021.

- EMA (2018): EMA urgently reviewing multiple sclerosis medicine Zinbryta following cases of inflammatory brain disorders. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-urgently-reviewing-multiple-sclerosis-medicine-zinbryta-following-cases-inflammatory-brain_en.pdf, zuletzt geprüft am 19.01.2021.
- EMA (2019a): Lemtrada: EPAR – Medicine overview. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lemtrada-epar-medicine-overview_en.pdf, zuletzt geprüft am 14.08.2021.
- EMA (2019b): Public statement on Arzerra: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf, zuletzt geprüft am 30.08.2021.
- EMA (2020): Lemtrada Article 20 referral – Scientific conclusions. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/lemtrada-article-20-referral-scientific-conclusions_en.pdf, zuletzt geprüft am 01.08.2021.
- EMA (2021): Assessment Report Vumerity. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vumerity-epar-public-assessment-report_en.pdf, zuletzt geprüft am 26.03.2022.
- EMA (2022): European public assessment reports: background and context. Online verfügbar unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>, zuletzt aktualisiert am 2022, zuletzt geprüft am 16.04.2022.
- Erdmann, D.; Wittmüß, W.; Schleeff, J. (2021): AMNOG: Ziel, Funktionsweise und Ergebnisse. In: Helmut Schröder, Petra Thürmann, Carsten Telschow, Melanie Schröder und Reinhard Busse (Hg.): ARZNEIMITTEL-KOMPASS 2021. Hochpreisige arzneimittel - herausforderung und. [S.I.]: Springer, S. 273–284.
- EuGH (2023): URTEIL DES GERICHTSHOFS (Vierte Kammer) 16. März 2023(*). Online verfügbar unter <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=271334&pageIndex=0&doclang=DE&mode=req&dir=&occ=first&part=1>, zuletzt geprüft am 15.04.2023.
- Favaretto, A.; Lazzarotto, A.; Margoni, M.; Poggiali, D.; Gallo, P. (2018): Effects of disease modifying therapies on brain and grey matter atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. In: *Mult Scler Demyelinating Disord* 3 (1). DOI: 10.1186/s40893-017-0033-3.
- Filippi, M.; Bar-Or, A.; Piehl, F.; Preziosa, P.; Solari, A.; Vukusic, S.; Rocca, M. A. (2018): Multiple sclerosis. In: *Nature reviews. Disease primers* 4 (1), S. 43. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4.

- Filippini, G.; Kruja, J.; Del Giovane, C. (2021): Rituximab for people with multiple sclerosis. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (11), CD013874. DOI: 10.1002/14651858.CD013874.pub2.
- Fischer, J. S.; Rudick, R. A.; Cutter, G. R.; Reingold, S. C. (1999): The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. In: *Mult Scler* 5 (4), S. 244–250. DOI: 10.1177/135245859900500409.
- Flachenecker, P.; Eichstädt, K.; Berger, K.; Ellenberger, D.; Friede, T.; Haas, J. et al. (2020): Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 88 (7), S. 436–450. DOI: 10.1055/a-0985-4124.
- Flachenecker, P.; Kobelt, G.; Berg, J.; Capsa, D.; Gannedahl, M. (2017): New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. In: *Mult Scler* 23 (2_suppl), S. 78–90. DOI: 10.1177/1352458517708141.
- Flachenecker, P.; Zettl, U. K. (2018): Kapitel 7 – Krankheitsverlauf und Prognose. In: Rudolf Manfred Schmidt, Frank Hoffmann, Jürgen H. Faiss, Wolfgang Köhler und Uwe Zettl (Hg.): *Multiple Sklerose*. 7. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer, S. 63–72.
- Fleischer, V.; Koirala, N.; Droby, A.; Gracien, R.-M.; Deichmann, R.; Ziemann, U. et al. (2019): Longitudinal cortical network reorganization in early relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 12, 1756286419838673. DOI: 10.1177/1756286419838673.
- Fox, R. J.; Miller, D. H.; Phillips, J. T.; Hutchinson, M.; Havrdova, E.; Kita, M. et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 367 (12), S. 1087–1097. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
- Frahm, N.; Peters, M.; Bätzing, J.; Ellenberger, D.; Akmatov, M. K.; Haas, J. et al. (2021): Treatment patterns in pediatric patients with multiple sclerosis in Germany-a nationwide claim-based analysis. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 14, 17562864211048336. DOI: 10.1177/17562864211048336.
- Freedman, M. S.; Kaplan, J. M.; Markovic-Plese, S. (2013): Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. In: *Journal of clinical & cellular immunology* 4 (4).
- Frenette, P. S.; Wagner, D. D. (1996): Adhesion molecules - Part 1. In: *The New England journal of medicine* 334 (23), S. 1526–1529. DOI: 10.1056/NEJM199606063342308.

- Fricke, U.; Günther, J.; Niepraschk-von Dollen, K. (2019): Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. 18. überarbeitete Auflage. Hg. v. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Berlin.
- Fricke, U.; Schwabe, U. (2014): Neue Arzneimittel 2013. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 47–146.
- Frohman, E. M.; Racke, M. K.; Raine, C. S. (2006): Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. In: *The New England Journal of medicine* 354 (9), S. 942–955. DOI: 10.1056/NEJMra052130.
- Furber, K. L.; van Agten, M.; Evans, C.; Haddadi, A.; Doucette, J. R.; Nazarali, A. J. (2017): Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of pegylated interferon β -1a. In: *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 7, S. 47–60. DOI: 10.2147/DNND.S71986.
- Galetta, S. L. (2001): The controlled high risk Avonex multiple sclerosis trial (CHAMPS Study). In: *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 21 (4), S. 292–295. DOI: 10.1097/00041327-200112000-00013.
- G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fampridin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2014a): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2977/2014-10-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_2014-05-01-D-100_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2014b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teriflunomid. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.

- G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 08.11.2022.
- G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2578/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_BAnz.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2018a): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Extrakt aus Cannabis Sativa (Neubewertung nach Fristablauf: Spastik bei Multiple Sklerose). Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/362/#beschluesse>, zuletzt geprüft am 14.09.2021.
- G-BA (2018b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cladribin. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4985/2018-05-17_AM-RL-XII_Cladibrin_D-327_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 08.09.2020.
- G-BA (2018c): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2018d): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.

- G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet: Pädiatrische Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5789/2019-06-20_AM-RL-XII_Fingolimod_D-412_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2020): 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 Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6788/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2021a): Beauftragung IQWiG: Ergänzungsauftrag zur Nutzenbewertung von Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose – Ofatumumab, Ozanimod und Ponesimod. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5135/>, zuletzt geprüft am 26.11.2021.
- G-BA (2021b): 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 Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 10.01.2021.
- G-BA (2021c): 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 Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8079/2021-12-02_AM-RL-XII_Ponesimod-Pat-b_D-702_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 01.06.2022.
- G-BA (2022a): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>, zuletzt geprüft am 22.01.2023.
- G-BA (2022b): Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Thema Off-Label-Use. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/faq>, zuletzt geprüft am 12.10.2022.

- G-BA (2022c): Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Verfahren nach § 35a SGB V. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>, zuletzt geprüft am 30.04.2022.
- G-BA (2022d): Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsformen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/>, zuletzt geprüft am 22.07.2022.
- G-BA (2022e): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponesimod (Schubförmige Multiple Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8510/2022-05-19_AM-RL-XII_Ponesimod_D-766_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- G-BA (2022f): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine vorläufige Aussetzung eines Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V zu Dirximelfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8575/2022-06-16_AM-RL-XII_Dirximelfumarat_Aussetzung_D-780_TrG.pdf, zuletzt geprüft am 17.06.2022.
- G-BA (2022g): Zusatznutzen neuer Arzneimittel – Kategorien. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/zusatznutzen/>, zuletzt geprüft am 26.09.2022.
- Gelfand, J. M.; Cree, B. A. C.; Hauser, S. L. (2017): Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 14 (4), S. 835–841. DOI: 10.1007/s13311-017-0557-4.
- Ghezzi, A. (2018): European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. In: *Neurology and Therapy* 7 (2), S. 189–194. DOI: 10.1007/s40120-018-0112-1.
- Giovannoni, G.; Comi, G.; Cook, S.; Rammohan, K.; Rieckmann, P.; Soelberg Sørensen, P. et al. (2010): A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 362 (5), S. 416–426. DOI: 10.1056/NEJMoa0902533.
- Giovannoni, G.; Munschauer, F. E.; Deisenhammer, F. (2002): Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 73 (5), S. 465–469. DOI: 10.1136/jnnp.73.5.465.

- GKV-SV (2020): Gesundheitsfonds und Risikostrukturausgleich (RSA). Online verfügbar unter https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/finanzierung/gesundheitsfonds_und_rsa/gesundheitsfonds_und_rsa.jsp, zuletzt geprüft am 25.05.2020.
- GKV-SV (2023): Die gesetzlichen Krankenkassen. Online verfügbar unter https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp, zuletzt geprüft am 12.01.2023.
- Glaeske, G. (2012): The dilemma between efficacy as defined by regulatory bodies and effectiveness in clinical practice. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (7), S. 115–116. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0115.
- Glaeske, G. (2016): Morbi-RSA und die Krankheitsauswahl (4-5), zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- Glaeske, G.; Broich, K.; Dicheva-Radev, S.; Fuchs, D.; Haberkamp, M.; Hinneburg, I. et al. (2020): Innovationsreport 2020. Hg. v. Gerd Glaeske. Online verfügbar unter <https://www.socium.uni-bremen.de/lib/download.php?file=b84c0da233.pdf&filename=innovationsreport-2020.pdf>, zuletzt geprüft am 27.03.2022.
- Glaeske, G.; Dammann, D.; Hinneburg, I.; Höfel, F.; Lorenz, M.; Marquardt, B. et al. (2022): Innovationsreport 2021. Hg. v. Gerd Glaeske. Bremen.
- Glaeske, G.; Ludwig, W.-D. (2017): Innovationsreport 2017. Online verfügbar unter <https://www.tk.de/resource/blob/2043442/bebf67b1357ddd6e17ff86ec360a1b64/studienband-langfassung-innovationsreport-2017-data.pdf>, zuletzt geprüft am 15.02.2021.
- Glennie, M. J.; French, R. R.; Cragg, M. S.; Taylor, R. P. (2007): Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. In: *Molecular immunology* 44 (16), S. 3823–3837. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.06.151.
- Gold, R.; Kappos, L.; Arnold, D. L.; Bar-Or, A.; Giovannoni, G.; Selmaj, K. et al. (2012): Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 367 (12), S. 1098–1107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287.
- Gold, R.; Wolinsky, J. S. (2011): Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. In: *Acta neurologica Scandinavica* 124 (2), S. 75–84. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01444.x.
- Goodin, D. S. (2014): The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. In: *Handbook of clinical neurology* 122, S. 231–266. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8.

- Goodkin, D. E.; Cookfair, D.; Wende, K.; Bourdette, D.; Pullicino, P.; Scherokman, B.; Whitham, R. (1992): Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. In: *Neurology* 42 (4), S. 859–863. DOI: 10.1212/wnl.42.4.859.
- Graf von der Schulenburg, J.-M.; Lange, A.; Neubauer, S.; Zeidler, J. (2017): 6. Datenvalidierung. In: Sarah Neubauer, Jan Zeidler, Ansgar Lange und Johann-Matthias Graf von der Schulenburg (Hg.): *Prozessorientierter Leitfaden für die Analyse und Nutzung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung*. 1. Auflage. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG (Nomos eLibrary: Politikwissenschaft), S. 139–152.
- Gräler, M. H.; Goetzl, E. J. (2004): The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors. In: *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18 (3), S. 551–553. DOI: 10.1096/fj.03-0910fje.
- Grebenciucova, E.; Berger, J. R. (2018): Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. In: *Neurologic clinics* 36 (4), S. 739–750. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.06.002.
- Grobe, T.; Dräther, H. (2014): Ambulante ärztliche Versorgung. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven*. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber, S. 43–62.
- Grobe, T.; Ihle, P. (2014): Stammdaten und Versichertenhistorien. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven*. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber.
- Günther, J.; Berlit, P. (2014): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Aufl. 2015. Berlin: Springer, S. 791–807.
- Günther, J.; Berlit, P. (2015): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer, S. 799–820.
- Günther, J.; Berlit, P. (2016): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 561–575.
- Günther, J.; Berlit, P. (2017): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 571–587.

- Günther, J.; Berlit, P. (2018): Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2018. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 619–636.
- Häckl, D.; Kossack, N.; Schindler, C.; Weinhold, I.; Wende, D. (2017): Weiterentwicklung der Morbiditätsparameter im Morbi-RSA – 7 Thesen und Vorschläge. Online verfügbar unter https://www.wig2.de/fileadmin/content_uploads/PDF_Dateien/12019_Heft_1.pdf, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- Haider, L.; Simeonidou, C.; Steinberger, G.; Hametner, S.; Grigoriadis, N.; Deretzi, G. et al. (2014): Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (12), S. 1386–1395. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307712.
- Hansen, K.; Schüssel, K.; Kieble, M.; Werning, J.; Schulz, M.; Friis, R. et al. (2015): Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. In: *PloS one* 10 (7), e0133279. DOI: 10.1371/journal.pone.0133279.
- Harbo, H. F.; Gold, R.; Tintoré, M. (2013): Sex and gender issues in multiple sclerosis. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 6 (4), S. 237–248. DOI: 10.1177/1756285613488434.
- Hariton, E.; Locascio, J. J. (2018): Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. In: *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 125 (13), S. 1716. DOI: 10.1111/1471-0528.15199.
- Hartung, H.-P.; Gonsette, R.; König, N.; Kwiecinski, H.; Guseo, A.; Morrissey, S. P. et al. (2002): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. In: *The Lancet* 360 (9350), S. 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
- Hauser, S. L.; Bar-Or, A.; Cohen, J. A.; Comi, G.; Correale, J.; Coyle, P. K. et al. (2020): Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 383 (6), S. 546–557. DOI: 10.1056/NEJMoa1917246.
- Hauser, S. L.; Bar-Or, A.; Comi, G.; Giovannoni, G.; Hartung, H.-P.; Hemmer, B. et al. (2017): Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 376 (3), S. 221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
- Hawker, K.; O'Connor, P.; Freedman, M. S.; Calabresi, P. A.; Antel, J.; Simon, J. et al. (2009): Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. In: *Annals of Neurology* 66 (4), S. 460–471. DOI: 10.1002/ana.21867.

- Heber, D.; Imming, C. (2015): Azathioprin. Hg. v. F. Böckler, B. Dill, U. Dingerdissen, G. Eisenbrand, F. Faupel, B. Fugmann, et al.: Thieme Gruppe. Online verfügbar unter <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-01-04097>.
- Heesen, C.; Haase, R.; Melzig, S.; Poettgen, J.; Berghoff, M.; Paul, F. et al. (2018): Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. In: *Acta neurologica Scandinavica* 137 (3), S. 356–362. DOI: 10.1111/ane.12881.
- Hemmer, B.; Kerschensteiner, M.; Korn, T. (2015): Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 14 (4), S. 406–419. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70305-9.
- Hemmer et al. (2023): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie), zuletzt geprüft am 16.04.2023.
- Henze, T. (2004): Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. In: *psychoneuro* 30 (7), S. 393–400. DOI: 10.1055/s-2004-831085.
- Henze, T.; Rieckmann, P.; Toyka, K. V. (2006): Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. In: *Eur Neurol* 56 (2), S. 78–105. DOI: 10.1159/000095699.
- Hillert, J.; Stawiarz, L. (2015): The Swedish MS registry – clinical support tool and scientific resource. In: *Acta neurologica Scandinavica* 132 (199), S. 11–19. DOI: 10.1111/ane.12425.
- Hla, T.; Brinkmann, V. (2011): Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. In: *Neurology* 76 (8 Suppl 3), S3-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820d5ec1.
- Hobart, J. C.; Riazi, A.; Lamping, D. L.; Fitzpatrick, R.; Thompson, A. J. (2003): Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). In: *Neurology* 60 (1), S. 31–36. DOI: 10.1212/WNL.60.1.31.
- Höer, A.; Schiffhorst, G.; Zimmermann, A.; Fischaleck, J.; Gehrman, L.; Ahrens, H. et al. (2014): Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. In: *BMC Health Serv Res* 14 (1), S. 381. DOI: 10.1186/1472-6963-14-381.
- Hoffmann, F.; Icks, A. (2012): Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. In: *Gesundheitswesen* 74 (5), S. 291–297. DOI: 10.1055/s-0031-1275711.

- Hoffmann, F.; Pfannkuche, M. S.; Glaeske, G. (2008): Validität forschungsrelevanter Informationen in Arzneimittelroutinedaten von 2000 bis 2006. In: *Dtsch Med Wochenschr* 133 (18), S. 945–949. DOI: 10.1055/s-2008-1075671.
- Holstiege, J.; Akmatov, M. K.; Klimke, K.; Dammertz, L.; Kohring, C.; Marx, C. et al. (2022): Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. In: *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 59, S. 103534. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103534.
- Holstiege, J.; Steffen, A.; Goffrier, B.; Bätzing, J. (2017): Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Hg. v. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin. Online verfügbar unter <https://doi.org/10.20364/VA-17.09>, zuletzt geprüft am 06.02.2023.
- Horenkamp-Sonntag, D.; Lindner, R.; Wenzel, F.; Gerste, B.; Ihle, P. (2014): Prüfung der Datenqualität und Validität von GKV-Routinedaten. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber, S. 314–330.
- Huss, A. M.; Halbgebauer, S.; Öckl, P.; Trebst, C.; Spreer, A.; Borisow, N. et al. (2016): Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. In: *Journal of neurology* 263 (12), S. 2499–2504. DOI: 10.1007/s00415-016-8302-1.
- IFA (2019): Richtlinien für die Zuteilung von Pharmazentralnummern. Online verfügbar unter <https://www.ifaffm.de/de/ifa-fuer-anbieter/neukunden.html>, zuletzt geprüft am 21.06.2020.
- IGES Institut (2012): Bewertung der Kodierqualität von vertragsärztlichen Diagnosen. Eine Studie im Auftrag des GKV-Spitzenverbandes in Kooperation mit der BARMER GEK. Berlin.
- InEK (2019a): aG-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2020. Definitionshandbuch Kompaktversion Band 1. Online verfügbar unter <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2020/definitionshandbuch/definitionshandbuch-2020>, zuletzt geprüft am 30.03.2020.
- InEK (2019b): aG-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2020. Definitionshandbuch, Band 1. Online verfügbar unter <https://www.g-drg.de/content/view/full/8450>, zuletzt geprüft am 31.03.2020.

- InEK (2019c): Deutsche Kodierrichtlinien Version 2020. Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren. Online verfügbar unter <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2020/kodierrichtlinien/deutsche-kodierrichtlinien-2020>, zuletzt geprüft am 23.01.2023.
- InEK (2019d): Fallpauschalen-Katalog 2020 gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG. Online verfügbar unter https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2020, zuletzt geprüft am 30.03.2020.
- InEK (2019e): Weiterentwicklung des aG-DRG-Systems für das Jahr 2020. Abschlussbericht. Klassifikation, Katalog und Bewertungsrelationen. Online verfügbar unter https://www.g-drg.de/content/download/9069/file/Abschlussbericht_aG-DRG-System2020.pdf, zuletzt geprüft am 06.04.2020.
- Insight Health (2022): Patentdatenbank SHARK, zuletzt geprüft am 09.08.2022.
- IQWiG (2021): Berichtsplan Version 2.1 Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Online verfügbar unter <https://www.iqwig.de/projekte/a20-60.html>, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- IQWiG (2022): 1. Arzneimittel-Zulassung und frühe Nutzenbewertung in Deutschland. Online verfügbar unter <https://www.iqwig.de/presse/im-fokus/neue-arzneimittel-zulassung-nutzenbewertung-erstattung/1-arzneimittel-zulassung-und-fruehe-nutzenbewertung-in-deutschland/>, zuletzt geprüft am 17.08.2022.
- Jacobs, L. D.; Cookfair, D. L.; Rudick, R. A.; Herndon, R. M.; Richert, J. R.; Salazar, A. M. et al. (1996): Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). In: *Annals of Neurology* 39 (3), S. 285–294. DOI: 10.1002/ana.410390304.
- Jakimovski, D.; Kolb, C.; Ramanathan, M.; Zivadinov, R.; Weinstock-Guttman, B. (2018): Interferon β for Multiple Sclerosis. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 8 (11). DOI: 10.1101/cshperspect.a032003.
- Janzen, R. W. C.; Ludwig, W. D. (2012): Off-Label-Therapie: aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 71 (2), 108-10, 112-8. DOI: 10.1007/s00393-011-0901-8.
- Johnson, K. P.; Brooks, B. R.; Cohen, J. A.; Ford, C. C.; Goldstein, J.; Lisak, R. P. et al. (1995): Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. In: *Neurology* 45 (7), S. 1268–1276. DOI: 10.1212/wnl.45.7.1268.

- Johnson, K. P.; Brooks, B. R.; Ford, C. C.; Goodman, A.; Guarnaccia, J.; Lisak, R. P. et al. (2000): Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 6 (4), S. 255–266. DOI: 10.1177/13524585000600407.
- Johnston, B. C.; Patrick, D. L.; Devji, T.; Maxwell, L. J.; Bingham, C. O.; Beaton, D. E. et al. (2019): Patient-reported outcomes. In: Julian P.T. Higgins, James Thomas, Jacqueline Chandler, Miranda Cumpston, Tianjing Li, Matthew J. Page und Vivian A. Welch (Hg.): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2. ed.: Wiley-Blackwell, S. 479–492.
- Judge, S. I. V.; Bever, C. T. (2006): Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. In: *Pharmacology & therapeutics* 111 (1), S. 224–259. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.006.
- Kalinowski, A.; Cutter, G.; Bozinov, N.; Hinman, J. A.; Hittle, M.; Motl, R. et al. (2021): The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients. In: *Mult Scler*, 13524585211017013. DOI: 10.1177/13524585211017013.
- Kaminsky, A.-L.; Omorou, A. Y.; Soudant, M.; Pittion-Vouyovitch, S.; Michaud, M.; Anxionnat, R. et al. (2020): Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. In: *Journal of neurology* 267 (12), S. 3518–3527. DOI: 10.1007/s00415-020-10029-9.
- Kapoor, R.; Ho, P.-R.; Campbell, N.; Chang, I.; Deykin, A.; Forrestal, F. et al. (2018): Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. In: *The Lancet Neurology* 17 (5), S. 405–415. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
- Kappos, L.; Bar-Or, A.; Cree, B. A. C.; Fox, R. J.; Giovannoni, G.; Gold, R. et al. (2018): Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. In: *The Lancet* 391 (10127), S. 1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- Kappos, L.; Fox, R. J.; Burcklen, M.; Freedman, M. S.; Havrdová, E. K.; Hennessy, B. et al. (2021): Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA Neurol* 78 (5), S. 558–567. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.
- Kappos, L.; Polman, C. H.; Freedman, M. S.; Edan, G.; Hartung, H. P.; Miller, D. H. et al. (2006): Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. In: *Neurology* 67 (7), S. 1242–1249. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237641.33768.8d.

- Kappos, L.; Radue, E.-W.; O'Connor, P.; Polman, C.; Hohlfeld, R.; Calabresi, P. et al. (2010): A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 362 (5), S. 387–401. DOI: 10.1056/NEJMoa0909494.
- Katz Sand, I.; Krieger, S.; Farrell, C.; Miller, A. E. (2014): Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 20 (12), S. 1654–1657. DOI: 10.1177/1352458514521517.
- Kawasaki, H.; Carrera, C. J.; Piro, L. D.; Saven, A.; Kipps, T. J.; Carson, D. A. (1993): Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. In: *Blood* 81 (3), S. 597–601.
- KBV (2019): Richtlinie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nach § 75 Absatz 7 SGB V zur Vergabe der Arzt-, Betriebsstätten-sowie der Praxisnetznummern. Online verfügbar unter https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Nervenheilkunde_20200401_V1.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.05.2019, zuletzt geprüft am 03.03.2020.
- KBV (2020): Arzneimittel-Verordnung. Online verfügbar unter <https://www.kbv.de/html/27760.php>, zuletzt geprüft am 23.06.2020.
- Kern, S.; Kühn, M.; Ziemssen, T. (2013): Chronisch krank und ohne Arbeit? Eine aktuelle Analyse zur Erwerbstätigkeit bei Multipler Sklerose. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 81 (2), S. 95–103. DOI: 10.1055/s-0032-1330286.
- Kerschensteiner, M. (2017): Neuroplasticity and its relevance for multiple sclerosis. In: *Neurodegenerative disease management* 7 (6s), S. 31–33. DOI: 10.2217/nmt-2017-0039.
- Kesselring, J.; Beer, S. (2005): Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. In: *The Lancet Neurology* 4 (10), S. 643–652. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70193-9.
- Khan, O.; Rieckmann, P.; Boyko, A.; Selmaj, K.; Zivadinov, R. (2013): Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *Annals of Neurology* 73 (6), S. 705–713. DOI: 10.1002/ana.23938.
- Khanna, N.; Gerriets, V. (2020): Interferon. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (Hg.): StatPearls. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>, zuletzt geprüft am 01.01.2021.
- Khoy, K.; Mariotte, D.; Defer, G.; Petit, G.; Toutirais, O.; Le Mauff, B. (2020): Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. In: *Frontiers in immunology* 11, S. 549842. DOI: 10.3389/fimmu.2020.549842.
- Kieseier, B. C.; Pozzilli, C. (2012): Assessing walking disability in multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 18 (7), S. 914–924. DOI: 10.1177/1352458512444498.

- Kingwell, E.; Koch, M.; Leung, B.; Isserow, S.; Geddes, J.; Rieckmann, P.; Tremlett, H. (2010): Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. In: *Neurology* 74 (22), S. 1822–1826. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f7e6.
- Kingwell, E.; Marriott, J. J.; Jetté, N.; Pringsheim, T.; Makhani, N.; Morrow, S. A. et al. (2013): Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. In: *BMC neurology* 13, S. 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128.
- Kip, M.; Zimmermann, A. (2016): Krankheitsbild Multiple Sklerose. In: Miriam. Kip, Tonio. Schönfelder und Hans-Holger. Bleß (Hg.): *Weißbuch Multiple Sklerose. Versorgungssituation in Deutschland*. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer, S. 1–12.
- Klein, C.; Lammens, A.; Schäfer, W.; Georges, G.; Schwaiger, M.; Mössner, E. et al. (2013): Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. In: *mAbs* 5 (1), S. 22–33. DOI: 10.4161/mabs.22771.
- Klein, K.; Stolk, P.; Bruin, M. L. de; Leufkens, H. G. M.; Crommelin, D. J. A.; Vlieger, J. S. B. de (2019): The EU regulatory landscape of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on products: Observations and recommendations. In: *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 133, S. 228–235. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.03.029.
- Klos, M. (2023): Novartis and Freshfields win PIs against eight generics companies in fingolimod battle. Online verfügbar unter <https://www.juve-patent.com/cases/novartis-and-freshfields-win-pis-against-eight-generics-companies-in-fingolimod-battle/>, zuletzt geprüft am 14.04.2023.
- Koch, M.; Kingwell, E.; Rieckmann, P.; Tremlett, H. (2009): The natural history of primary progressive multiple sclerosis. In: *Neurology* 73 (23), S. 1996–2002. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b47f.
- Koch-Henriksen, N.; Laursen, B.; Stenager, E.; Magyari, M. (2017): Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88 (8), S. 626–631. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315907.
- Köhler, H.; Merkel, A.; Schmidt, U.; Müntefering, F.; Schäuble, W.; Zypries, B. (2007): Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz - GKV-WSG). Bonn. Online verfügbar unter https://www.bundesgerichtshof.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bibliothek/Gesetzesmaterialien/16_wp/GKV_WSG/bgbl.pdf, zuletzt geprüft am 01.06.2020.
- Köhler, W.; Hoffmann, F. A. (2018): Kapitel 6 – Klinik. In: Rudolf Manfred Schmidt, Frank Hoffmann, Jürgen H. Faiss, Wolfgang Köhler und Uwe Zettl (Hg.): *Multiple Sklerose*. 7. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer, S. 55–62.

- Kolber, P.; Luessi, F.; Meuth, S. G.; Klotz, L.; Korn, T.; Trebst, C. et al. (2015): Aktuelles zur Therapieumstellung bei Multipler Sklerose. In: *Der Nervenarzt* 86 (10), S. 1236–1247. DOI: 10.1007/s00115-015-4368-8.
- Koutsouraki, E.; Costa, V.; Baloyannis, S. (2010): Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. In: *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 22 (1), S. 2–13. DOI: 10.3109/09540261003589216.
- Koyuncu, A. (2012): Arzneimittelversorgung im Off-Label-Use - der rechtliche Rahmen. In: *Dtsch Med Wochenschr* 137 (30), S. 1519–1523. DOI: 10.1055/s-0032-1305172.
- Krause, I.; Kern, S.; Horntrich, A.; Ziemssen, T. (2013): Employment status in multiple sclerosis: impact of disease-specific and non-disease-specific factors. In: *Mult Scler* 19 (13), S. 1792–1799. DOI: 10.1177/1352458513485655.
- Kriwy, P.; Mielck, A. (2006): Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der privaten Krankenversicherung (PKV): Unterschiede in Morbidität und Gesundheitsverhalten. In: *Gesundheitswesen* 68 (5), S. 281–288. DOI: 10.1055/s-2006-926779.
- Kurtzke, J. F. (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). In: *Neurology* 33 (11), S. 1444–1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444.
- Labiano-Fontcuberta, A.; Mato-Abad, V.; Álvarez-Linera, J.; Hernández-Tamames, J. A.; Martínez-Ginés, M. L.; Aladro, Y. et al. (2016): Gray Matter Involvement in Radiologically Isolated Syndrome. In: *Medicine* 95 (13), e3208. DOI: 10.1097/MD.0000000000003208.
- Lalive, P. H.; Neuhaus, O.; Benkhoucha, M.; Burger, D.; Hohlfeld, R.; Zamvil, S. S.; Weber, M. S. (2011): Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. In: *CNS drugs* 25 (5), S. 401–414. DOI: 10.2165/11588120-000000000-00000.
- Lantz, B. (2013): The large sample size fallacy. In: *Scandinavian journal of caring sciences* 27 (2), S. 487–492. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2012.01052.x.
- Lassmann, H. (2018): Multiple Sclerosis Pathology. In: *Cold Spring Harb Perspect Med* 8 (3), a028936. DOI: 10.1101/cshperspect.a028936.
- Laurson-Doube, J.; Rijke, N.; Helme, A.; Baneke, P.; Banwell, B.; Viswanathan, S. et al. (2021): Ethical use of off-label disease-modifying therapies for multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 27 (9), S. 1403–1410. DOI: 10.1177/13524585211030207.

- Leist, T. P.; Comi, G.; Cree, B. A. C.; Coyle, P. K.; Freedman, M. S.; Hartung, H.-P. et al. (2014): Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (3), S. 257–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5.
- Leist, T. P.; Weisert, R. (2011): Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. In: *Clinical neuropharmacology* 34 (1), S. 28–35. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318204cd90.
- Li, R.; Sun, X.; Shu, Y.; Mao, Z.; Xiao, L.; Qiu, W. et al. (2017): Sex differences in outcomes of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A systematic review. In: *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 12, S. 23–28. DOI: 10.1016/j.msard.2017.01.001.
- Limmroth, V. (2018): „Milliarden mit Kopien!“. Ein Gastkommentar von Volker Limmroth zur Kostendiskussion um Ocrelizumab (Ocrevus®). In: *DAZ.online* (7), S. 33. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-7-2018/milliarden-mit-kopien>, zuletzt geprüft am 14.03.2022.
- Liu, Z.; Liao, Q.; Wen, H.; Zhang, Y. (2021): Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. In: *Autoimmunity reviews* 20 (6), S. 102826. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102826.
- Lublin, F.; Miller, D. H.; Freedman, M. S.; Cree, B. A. C.; Wolinsky, J. S.; Weiner, H. et al. (2016): Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 387 (10023), S. 1075–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.
- Lublin, F. D.; Reingold, S. C. (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. In: *Neurology* 46 (4), S. 907–911. DOI: 10.1212/wnl.46.4.907.
- Lublin, F. D.; Reingold, S. C.; Cohen, J. A.; Cutter, G. R.; Sørensen, P. S.; Thompson, A. J. et al. (2014): Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. In: *Neurology* 83 (3), S. 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Ludwig, W. D.; Dicheva, S. (2016): Biosimilars in der Onkologie: Eine therapeutische Alternative zu Referenzarzneimitteln? In: *Z Gastroenterol* 54 (11), S. 1223–1229. DOI: 10.1055/s-0042-117650.
- Ludwig, W.-D.; Mühlbauer, B. (2021): Arzneiverordnungen 2020 im Überblick. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 3–35.

- Ludwig, W.-D.; Mühlbauer, B. (2022): Arzneiverordnungen 2021 im Überblick. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2022. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer, S. 3–27.
- Lunde, H. M. B.; Assmus, J.; Myhr, K.-M.; Bø, L.; Grytten, N. (2017): Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 88 (8), S. 621–625. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315238.
- Lux, G.; Biermann, J.; Dahl, H.; Matusiewicz, D.; Mostardt, S.; Nimptsch, U. et al. (2014): Risikoadjustierung und Komorbiditäten. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber.
- Mangiapane, S.; Riens, B.; Augustin, J. (2011): Populationsbildung auf Grundlage von Abrechnungsdaten der vertragsärztlichen Versorgung.
- Mao-Draayer, Y.; Sarazin, J.; Fox, D.; Schioppa, E. (2017): The sphingosine-1-phosphate receptor: A novel therapeutic target for multiple sclerosis and other autoimmune diseases. In: *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 175, S. 10–15. DOI: 10.1016/j.clim.2016.11.008.
- Marriott, J. J.; Miyasaki, J. M.; Gronseth, G.; O'Connor, P. W. (2010): Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 74 (18), S. 1463–1470. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1ae0.
- Maschke, M. (2003): Azathioprin. In: Volker Limmroth und Oliver Kastrup (Hg.): Therapieleitfaden Multiple Sklerose. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 100–103.
- McDonald, W. I.; Compston, A.; Edan, G.; Goodkin, D.; Hartung, H. P.; Lublin, F. D. et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Annals of Neurology* 50 (1), S. 121–127. DOI: 10.1002/ana.1032.
- 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. In: *BMC neurology* 14, S. 58. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58.

- Mikol, D. D.; Barkhof, F.; Chang, P.; Coyle, P. K.; Jeffery, D. R.; Schwid, S. R. et al. (2008): Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. In: *The Lancet Neurology* 7 (10), S. 903–914. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70200-X.
- Miller, A. E.; Wolinsky, J. S.; Kappos, L.; Comi, G.; Freedman, M. S.; Olsson, T. P. et al. (2014): Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (10), S. 977–986. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
- Miller, D. H.; Khan, O. A.; Sheremata, W. A.; Blumhardt, L. D.; Rice, G. P. A.; Libonati, M. A. et al. (2003): A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 348 (1), S. 15–23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696.
- Mills, E. A.; Ogrodnik, M. A.; Plave, A.; Mao-Draayer, Y. (2018): Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. In: *Frontiers in neurology* 9, Artikel 5. DOI: 10.3389/fneur.2018.00005.
- Montalban, X.; Gold, R.; Thompson, A. J.; Otero-Romero, S.; Amato, M. P.; Chandraratna, D. et al. (2018):ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. In: *European journal of neurology* 25 (2), S. 215–237. DOI: 10.1111/ene.13536.
- Montalban, X.; Hauser, S. L.; Kappos, L.; Arnold, D. L.; Bar-Or, A.; Comi, G. et al. (2017): Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 376 (3), S. 209–220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
- Motl, R. W.; Cohen, J. A.; Benedict, R.; Phillips, G.; LaRocca, N.; Hudson, L. D.; Rudick, R. (2017): Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 23 (5), S. 704–710. DOI: 10.1177/1352458517690823.
- Mueller, E. A.; Kirch, W. (2012): Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Verfahrensweise und Entscheidungsgrundlagen. In: *Dtsch Med Wochenschr* 137 (3), S. 78–82. DOI: 10.1055/s-0031-1292860.
- Müller, S.; Heidler, T.; Fuchs, A.; Pfaff, A.; Ernst, K.; Ladinek, G.; Wilke, T. (2020): Real-World Treatment of Patients with Multiple Sclerosis per MS Subtype and Associated Healthcare Resource Use: An Analysis Based on 13,333 Patients in Germany. In: *Neurology and Therapy* 9 (1), S. 67–83. DOI: 10.1007/s40120-019-00172-5.

- Naismith, R. T.; Wundes, A.; Ziemssen, T.; Jasinska, E.; Freedman, M. S.; Lembo, A. J. et al. (2020): Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. In: *CNS drugs* 34 (2), S. 185–196. DOI: 10.1007/s40263-020-00700-0.
- NCBI (2021): PubMed®. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, zuletzt geprüft am 12.12.2021.
- Neubauer, S.; Zeidler, J.; Lange, Ansgar, Graf von der Schulenberg, Matthias (2014): Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien. Diskussionspapier Nr. 534. Hg. v. Center for Health Economics Research Hannover, zuletzt geprüft am 09.03.2020.
- Noseworthy, J. H.; Vandervoort, M. K.; Wong, C. J.; Ebers, G. C. (1990): Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. In: *Neurology* 40 (6), S. 971–975. DOI: 10.1212/wnl.40.6.971.
- Novakova, L.; Skoog, B.; Runmarker, B.; Ekholm, S.; Winblad, S.; Lisovskaja, V.; Andersen, O. (2014): Clinically isolated syndromes with no further disease activity suggestive of multiple sclerosis at the age of population life expectancy. In: *Mult Scler* 20 (4), S. 496–500. DOI: 10.1177/1352458513496345.
- O'Connor, P.; Filippi, M.; Arnason, B.; Comi, G.; Cook, S.; Goodin, D. et al. (2009): 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. In: *The Lancet Neurology* 8 (10), S. 889–897. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70226-1.
- O'Connor, P.; Wolinsky, J. S.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L.; Olsson, T. P. et al. (2011): Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 365 (14), S. 1293–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
- Oh, J.; Vidal-Jordana, A.; Montalban, X. (2018): Multiple sclerosis: clinical aspects. In: *Current opinion in neurology* 31 (6), S. 752–759. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000622.
- Ohlmeier, C.; Gothe, H.; Haas, J.; Osowski, U.; Weinhold, C.; Blauwitz, S. et al. (2020): Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. In: *PLoS one* 15 (5), e0231846. DOI: 10.1371/journal.pone.0231846.
- Okuda, D. T.; Siva, A.; Kantarci, O.; Inglese, M.; Katz, I.; Tutuncu, M. et al. (2014): Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. In: *PLoS one* 9 (3), e90509. DOI: 10.1371/journal.pone.0090509.

- Olsson, T.; Barcellos, L. F.; Alfredsson, L. (2017): Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. In: *Nat Rev Neurol* 13 (1), S. 25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187.
- Patti, F.; Messina, S.; Solaro, C.; Amato, M. P.; Bergamaschi, R.; Bonavita, S. et al. (2016): Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 (9), S. 944–951. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312591.
- PEI (2022): Auflistung von Rote-Hand-Briefen. Online verfügbar unter <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rote-hand-briefe/rote-hand-briefe-node.html>, zuletzt geprüft am 17.04.2022.
- Perez, J. (2006): Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. In: *Drugs Today* 42 (8), S. 495–503. DOI: 10.1358/dot.2006.42.8.1021517.
- Petersen, G.; Wittmann, R.; Arndt, V.; Göppfarth, D. (2014): Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland: Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. In: *Der Nervenarzt* 85 (8), S. 990–998. DOI: 10.1007/s00115-014-4097-4.
- Pette, M.; Hartung, H.-P. (2003): Mitoxantrontherapie bei multipler Sklerose – Stand 2002. In: *Akt Neurol* 30 (2), S. 71–75. DOI: 10.1055/s-2003-37570.
- Pfuhl, C.; Oechtering, J.; Rasche, L.; Gieß, R. M.; Behrens, J. R.; Wakonig, K. et al. (2015): Association of serum Epstein-Barr nuclear antigen-1 antibodies and intrathecal immunoglobulin synthesis in early multiple sclerosis. In: *Journal of neuroimmunology* 285, S. 156–160. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.012.
- Pieloth, K. (2021): MS. Therapiebestimmend ist die Komplexität. In: *MVF* 14 (02/2021), S. 12–13. DOI: 10.24945/MVF.02.21.1866-0533.2285.
- Polman, C. H.; O'Connor, P. W.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; Miller, D. H. et al. (2006): A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 354 (9), S. 899–910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397.
- Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Banwell, B.; Clanet, M.; Cohen, J. A.; Filippi, M. et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. In: *Annals of Neurology* 69 (2), S. 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- Polman, C. H.; Reingold, S. C.; Edan, G.; Filippi, M.; Hartung, H.-P.; Kappos, L. et al. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". In: *Annals of Neurology* 58 (6), S. 840–846. DOI: 10.1002/ana.20703.
- Polman, C. H.; Rudick, R. A. (2010): The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. In: *Neurology* 74 Suppl 3 (Issue 17, Supplement 3), S8-15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dbb571.

- Poser, C. M.; Paty, D. W.; Scheinberg, L.; McDonald, W. I.; Davis, F. A.; Ebers, G. C. et al. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. In: *Annals of Neurology* 13 (3), S. 227–231. DOI: 10.1002/ana.410130302.
- Pucak, M. L.; Carroll, K. A. L.; Kerr, D. A.; Kaplin, A. L. (2007): Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience* 9 (2), S. 125–139. DOI: 10.31887/DCNS.2007.9.2/mpucak.
- Rae-Grant, A.; Day, G. S.; Marrie, R. A.; Rabinstein, A.; Cree, B. A. C.; Gronseth, G. S. et al. (2018): Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 90 (17), S. 777–788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- Ransohoff, R. M.; Hafler, D. A.; Lucchinetti, C. F. (2015): Multiple sclerosis—a quiet revolution. In: *Nature reviews. Neurology* 11 (3), S. 134–142. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.14.
- Rao, S. P.; Sancho, J.; Campos-Rivera, J.; Boutin, P. M.; Severy, P. B.; Weeden, T. et al. (2012): Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity. In: *PloS one* 7 (6), e39416. DOI: 10.1371/journal.pone.0039416.
- Reich, D. S.; Lucchinetti, C. F.; Calabresi, P. A. (2018): Multiple Sclerosis. In: *The New England journal of medicine* 378 (2), S. 169–180. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942519/>.
- Reschke, P.; Sehlen, S.; Schiffhorst, G.; Schröder, W.; Lauterbach, K.; Wasem, J. (2004): Klassifikationsmodelle für Versicherte im Risikostrukturausgleich. Untersuchung zur Auswahl geeigneter Gruppenbildungen, Gewichtungsfaktoren und Klassifikationsmerkmale für einen direkt morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung. Online verfügbar unter https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Weiterentwicklung/Klassifikationsmodelle_RSA_IGES-Lauterbach-Wasem.pdf, zuletzt geprüft am 21.05.2020.
- Rochell, B.; Roeder, N. (2003): DRG--das neue Krankenhausvergütungssystem für Deutschland. Teil 1: Einführung. In: *Der Urologe. Ausg. A* 42 (4), S. 471–484. DOI: 10.1007/s00120-003-0341-4.
- Rommer, P. S.; Buckow, K.; Ellenberger, D.; Friede, T.; Pitschnau-Michel, D.; Fuge, J. et al. (2015): Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis – an observational study. In: *European journal of clinical investigation* 45 (6), S. 587–593. DOI: 10.1111/eci.12450.

- Rommer, P. S.; Eichstädt, K.; Ellenberger, D.; Flachenecker, P.; Friede, T.; Haas, J. et al. (2019): Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. In: *Mult Scler* 25 (12), S. 1641–1652. DOI: 10.1177/1352458518799580.
- Rote Liste (2016): Fachinformation Dantamacin®. Stand der Information: November 2016. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 27.11.2022.
- Rote Liste (2019): Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2019. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 06.07.2020.
- Rote Liste (2020a): Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: September 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 06.10.2020.
- Rote Liste (2020b): Fachinformation Fampyra® 10 mg Retardtabletten. Stand der Information: Juli 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- Rote Liste (2020c): Fachinformation Mayzent® 0,25 mg/2 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 18.08.2020.
- Rote Liste (2020d): Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Stand der Information: Mai 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 08.09.2021.
- Rote Liste (2020e): Fachinformation TYSABRI® 300 mg. Stand der Information: Oktober 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 24.01.2023.
- Rote Liste (2020f): Fachinformation Zeposia® 0,23mg/0,46 mg/0,92 mg Hartkapseln. Stand der Information Mai 2020. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 11.10.2020.
- Rote Liste (2021a): Fachinformation Imurek® 25 mg/50 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 07.11.2022.
- Rote Liste (2021b): Fachinformation Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 06.07.2021.
- Rote Liste (2021c): Fachinformation MAVENCLAD® 10 mg Tabletten. Stand der Information: Februar 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 07.11.2022.

- Rote Liste (2021d): Fachinformation Ponvory® Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2021. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 12.07.2021.
- Rote Liste (2022a): Arzneimittelinformation für Deutschland (Stand 09.04.2022). Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>.
- Rote Liste (2022b): Fachinformation Botox®. Stand der Information: Mai 2022. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 24.10.2022.
- Rote Liste (2022c): Fachinformation Dysport®. Stand der Information: Juli 2022. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 24.10.2022.
- Rote Liste (2022d): Fachinformation Xeomin®. Stand der Information: Februar 2022. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de/>, zuletzt geprüft am 24.10.2022.
- Roy, R.; Alotaibi, A. A.; Freedman, M. S. (2021): Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. In: *CNS drugs* 35 (4), S. 385–402. DOI: 10.1007/s40263-021-00798-w.
- Ruck, T.; Bittner, S.; Wiendl, H.; Meuth, S. G. (2015): Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. In: *International journal of molecular sciences* 16 (7), S. 16414–16439. DOI: 10.3390/ijms160716414.
- Runkel, L.; Meier, W.; Pepinsky, R. B.; Karpusas, M.; Whitty, A.; Kimball, K. et al. (1998): Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon-beta (IFN-beta). In: *Pharmaceutical Research* 15 (4), S. 641–649. DOI: 10.1023/A:1011974512425.
- Ruof, J.; Schwartz, F. W.; Schulenburg, J.-M.; Dintsios, C.-M. (2014): Early benefit assessment (EBA) in Germany: analysing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. In: *Eur J Health Econ* 15 (6), S. 577–589. DOI: 10.1007/s10198-013-0495-y.
- Russo, E.; Guy, G. W. (2006): A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. In: *Medical Hypotheses* 66 (2), S. 234–246. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.026.
- Sanchirico, M.; Caldwell-Tarr, A.; Mudumby, P.; Hashemi, L.; Dufour, R. (2019): Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Medicare Patients with Multiple Sclerosis in Relation to Disease-Modifying Therapy and Corticosteroid Treatment. In: *Neurology and Therapy* 8 (1), S. 121–133. DOI: 10.1007/s40120-018-0123-y.
- Schmidt, S. (2010): Cladribin-Tabletten bei schubförmiger Multipler Sklerose: Noch ein Purinanalogen oder echte therapeutische Innovation? In: *Der Nervenarzt* 81 (10), S. 1231–1241. DOI: 10.1007/s00115-010-3040-6.

- Schneeweiss, S.; Avorn, J. (2005): A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. In: *Journal of clinical epidemiology* 58 (4), S. 323–337. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.012.
- Schröder, M.; Telschow, C.; Weiss, J. (2018): Ergänzende statistische Übersicht. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 827–875.
- Schumacher, G. A.; BEEBE, G.; KIBLER, R. F.; KURLAND, L. T.; Kurtzke, J. F.; Mcdowel, F. et al. (1965): Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 122, S. 552–568. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.
- Schwabe, U. (2015): Arzneiverordnungen 2014 im Überblick. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer, S. 3–35.
- Schwabe, U.; Ludwig, W.-D. (2017): Arzneiverordnungen 2016 im Überblick. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 3–32.
- Schwabe, U.; Ludwig, W.-D. (2018): Arzneiverordnungen 2017 im Überblick. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 3–26.
- Schwabe, U.; Ludwig, W.-D. (2020): Arzneiverordnungen 2019 im Überblick. In: Ulrich Schwabe und Wolf-Dieter Ludwig (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 3–41.
- Schwabe, U.; Ludwig, W.-D.; Paffrath, D.; Klauber, J. (2019): Arzneiverordnungen 2018 im Überblick. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath und Wolf-Dieter Ludwig (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. 1st ed. 2019. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 3–30.
- Schwabe, U.; Paffrath, D. (2016): Arzneiverordnungen 2015 im Überblick. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 3–27.
- Scott, F. L.; Clemons, B.; Brooks, J.; Brahmachary, E.; Powell, R.; Dedman, H. et al. (2016): Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. In: *British journal of pharmacology* 173 (11), S. 1778–1792. DOI: 10.1111/bph.13476.
- Seifert, R.; Günther, J.; Berlit, P. (2019): Pharmakologische Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath, Wolf-Dieter Ludwig und Jürgen Klauber (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer, S. 799–816.

- Seifert, R.; Paul, F. (2021): Pharmakologische Behandlung der multiplen Sklerose. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 561–578.
- Seifert, R.; Paul, F. (2022): Multiple Sklerose. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2022*. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer, S. 497–517.
- Seifert, R.; Stangel, M. (2020): Pharmakologische Behandlung der multiplen Sklerose. In: Ulrich Schwabe und Wolf-Dieter Ludwig (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 653–670.
- Sellebjerg, F.; Blinkenberg, M.; Sorensen, P. S. (2020): Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. In: *CNS drugs* 34 (3), S. 269–280. DOI: 10.1007/s40263-020-00704-w.
- Sheremata, W. A.; Minagar, A.; Alexander, J. S.; Vollmer, T. (2005): The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis: current knowledge and therapeutic implications. In: *CNS drugs* 19 (11), S. 909–922. DOI: 10.2165/00023210-200519110-00002.
- Simbrich, A.; Thibaut, J.; Khil, L.; Berger, K.; Riedel, O.; Schmedt, N. (2019): Drug-use patterns and severe adverse events with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a cohort study based on German claims data. In: *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 15, S. 1439–1457. DOI: 10.2147/NDT.S200930.
- Singh, S.; Loke, Y. K. (2012): Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. In: *Trials* 13, S. 138. DOI: 10.1186/1745-6215-13-138.
- Smith, I. E. (1983): Mitoxantrone (novantrone): a review of experimental and early clinical studies. In: *Cancer Treatment Reviews* 10 (2), S. 103–115. DOI: 10.1016/0305-7372(83)90008-7.
- Solomon, A. J.; Bourdette, D. N.; Cross, A. H.; Applebee, A.; Skidd, P. M.; Howard, D. B. et al. (2016): The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. In: *Neurology* 87 (13), S. 1393–1399. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003152.
- Solomon, A. J.; Corboy, J. R. (2017): The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. In: *Nat Rev Neurol* 13 (9), S. 567–572. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.106.
- Solomon, A. J.; Klein, E. P.; Bourdette, D. (2012): "Undiagnosing" multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. In: *Neurology* 78 (24), S. 1986–1991. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318259e1b2.
- Sorensen, P. S.; Sellebjerg, F. (2019): Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 12, 1756286419836913. DOI: 10.1177/1756286419836913.

- Sospedra, M.; Martin, R. (2016): Immunology of Multiple Sclerosis. In: *Seminars in neurology* 36 (2), S. 115–127. DOI: 10.1055/s-0036-1579739.
- Stashenko, P.; Nadler, L. M.; Hardy, R.; Schlossman, S. F. (1980): Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 125 (4), S. 1678–1685.
- Statistics Kingdom (2022): Effect Size Calculator. Cohen's d, Cohen's h, Phi(ϕ), Cramer's V, R squared, Eta squared. Online verfügbar unter <https://www.statskingdom.com/effect-size-calculator.html>, zuletzt geprüft am 05.12.2022.
- Stauder, J.; Kossow, T. (2017): Selektion oder bessere Leistungen – Warum sind Privatversicherte gesünder als gesetzlich Versicherte? In: *Gesundheitswesen* 79 (3), S. 181–187. DOI: 10.1055/s-0042-104583.
- Straudi, S.; Basaglia, N. (2017): Neuroplasticity-Based Technologies and Interventions for Restoring Motor Functions in Multiple Sclerosis. In: *Advances in experimental medicine and biology* 958, S. 171–185. DOI: 10.1007/978-3-319-47861-6_11.
- Strober, L. (2020): Determinants of unemployment in multiple sclerosis (MS): The role of disease, person-specific factors, and engagement in positive health-related behaviors. In: *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 46, S. 102487. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102487.
- Svenningsson, A.; Frisell, T.; Burman, J.; Salzer, J.; Fink, K.; Hallberg, S. et al. (2022): Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 21 (8), S. 693–703. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00209-5.
- Swart, E. (2021): Nutzung von Routinedaten in der Gesundheitsförderung und Prävention. In: Marlen Niederberger und Emily Finne (Hg.): *Forschungsmethoden in der Gesundheitsförderung und Prävention*. Wiesbaden: Springer VS, S. 719–744.
- Swart, E.; Powietzka, J.; Stallmann, C.; March, S. (2015): Datenlinkage von Primär- und Sekundärdaten – Erfahrungen und Perspektiven. In: *Gesundheitswesen* 77 (08/09). DOI: 10.1055/s-0035-1562981.
- Swart, Enno; Ihle, Peter; Gothe, Holger; Matusiewicz, David (Hg.) (2014): *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven*. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber. Online verfügbar unter <http://elibrary.hogrefe.de/9783456954356/A>.

- Tebinka-Olbrich, A.; Marx, A.; Hahn, N.; Müller, M. (2021): Aktualität der Evidenz in der Nutzenbewertung und ihre Bedeutung für die Erstattungsbeitragsverhandlungen am Beispiel der Rheumatologie und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 67–74.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group (1993): Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Neurology* 43 (4), S. 655–661. DOI: 10.1212/wnl.43.4.655.
- Thiel, S.; Ciplea, A. I.; Gold, R.; Hellwig, K. (2021): The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 14, 17562864211054956. DOI: 10.1177/17562864211054956.
- Thieme Verlagsgruppe (2012): Steckbrief Neurologie - Arzt im Beruf - Via medici. Online verfügbar unter <https://m.thieme.de/viamedici/arzt-im-beruf-weiterbildungs-coach-fachaerzte-1571/a/weiterbildung-facharzt-neurologie-1571.htm>, zuletzt geprüft am 21.02.2023.
- Thompson, A. J.; Banwell, B. L.; Barkhof, F.; Carroll, W. M.; Coetzee, T.; Comi, G. et al. (2018a): Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. In: *The Lancet Neurology* 17 (2), S. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Thompson, A. J.; Baranzini, S. E.; Geurts, J.; Hemmer, B.; Ciccarelli, O. (2018b): Multiple sclerosis. In: *The Lancet* 391 (10130), S. 1622–1636. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
- Thompson, A. J.; Polman, C. H.; Miller, D. H.; McDonald, W. I.; Brochet, B.; Filippi M Montalban, X.; Sá, J. de (1997): Primary progressive multiple sclerosis. In: *Brain: a journal of neurology* 120 (Pt 6) (6), S. 1085–1096. DOI: 10.1093/brain/120.6.1085.
- Tintore, M.; Otero-Romero, S.; Río, J.; Arrambide, G.; Pujal, B.; Tur, C. et al. (2016): Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. In: *Neurology* 87 (13), S. 1368–1374. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003144.
- Tintore, M.; Rovira, À.; Río, J.; Otero-Romero, S.; Arrambide, G.; Tur, C. et al. (2015): Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. In: *Brain : a journal of neurology* 138 (Pt 7), S. 1863–1874. DOI: 10.1093/brain/awv105.
- Tintore, M.; Vidal-Jordana, A.; Sastre-Garriga, J. (2019): Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. In: *Nat Rev Neurol* 15 (1), S. 53–58. DOI: 10.1038/s41582-018-0082-z.

- Tintoré, M.; Rovira, A.; Río, J.; Nos, C.; Grivé, E.; Téllez, N. et al. (2006): Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. In: *Neurology* 67 (6), S. 968–972. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237354.10144.ec.
- Toosy, A.; Ciccarelli, O.; Thompson, A. (2014): Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. In: *Handbook of clinical neurology* 122, S. 513–562. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00023-6.
- Trojano, M.; Paolicelli, D.; Bellacosa, A.; Cataldo, S. (2003): The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 24 Suppl 5, S268-70. DOI: 10.1007/s10072-003-0171-6.
- van Meerten, T.; van Rijn, R. S.; Hol, S.; Hagenbeek, A.; Ebeling, S. B. (2006): Complement-induced cell death by rituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. In: *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (13), S. 4027–4035. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0066.
- Vattakatuchery, J.; Rickards, H.; Cavanna, A. (2011): Pathogenic Mechanisms of Depression in Multiple Sclerosis. In: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 23 (3), S. 261–276. DOI: 10.1176/jnp.23.3.jnp261.
- Vermersch, P.; Czonkowska, A.; Grimaldi, L. M. E.; Confavreux, C.; Comi, G.; Kappos, L. et al. (2014): Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (6), S. 705–716. DOI: 10.1177/1352458513507821.
- Vogel, H.-P. (2015): Die Behandlung der Multiplen Sklerose – der Stand heute. In: *Arzneiverordnung in der Praxis: AVP* (1), S. 20–24. Online verfügbar unter <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/ab2015/201501.pdf>, zuletzt geprüft am 05.07.2021.
- Vokinger, K. N. (2021): Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. In: Wolf-Dieter Ludwig, Bernd Mühlbauer und Roland Seifert (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 57–66.
- Wade, D. T.; Collin, C.; Stott, C.; Duncombe, P. (2010): Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. In: *Mult Scler* 16 (6), S. 707–714. DOI: 10.1177/1352458510367462.
- Wagner, C. (2014): Die Population unter Risiko bei Prävalenz- und Inzidenzschätzungen – Nennerkonzepte. In: Enno Swart, Peter Ihle, Holger Gothe und David Matusiewicz (Hg.): *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden, und Perspektiven*. 2. Aufl. s.l.: Verlag Hans Huber.

- Walter, U.; Berthele, A.; Strobel, D. (2020): Anforderungen an etablierten Off-label-Use in der GKV bei Markteintritt zugelassener Analogpräparate – beispielhaft dargestellt zur Indikation Multiple Sklerose. Online verfügbar unter <https://krvdigital.de/ce/anforderungen-an-etablierten-off-label-use-in-der-gkv-bei-markteintritt-zugelassener-analogpraeparate-beispielhaft-dargestellt-zur-indikation-multiple-sklerose/detail.html>, zuletzt geprüft am 12.03.2022.
- Walton, C.; King, R.; Rechtman, L.; Kaye, W.; Leray, E.; Marrie, R. A. et al. (2020): Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. In: *Mult Scler* 26 (14), S. 1816–1821. DOI: 10.1177/1352458520970841.
- Warnke, C.; Meyer Zu Hörste, G.; Menge, T.; Stüve, O.; Hartung, H.-P.; Wiendl, H.; Kieseier, B. C. (2013): Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose. In: *Der Nervenarzt* 84 (6), S. 724–731. DOI: 10.1007/s00115-013-3779-7.
- Warnke, C.; Wattjes, M. P.; Adams, O.; Hartung, H.-P.; Martin, R.; Weber, T.; Stangel, M. (2016): Progressive multifokale Leukenzephalopathie. In: *Der Nervenarzt* 87 (12), S. 1300–1304. DOI: 10.1007/s00115-016-0225-7.
- Weda, M.; Hoebert, J.; Vervloet, M.; Moltó Puigmarti, C.; Damen, N.; Marchange, S. et al. (2017): Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Hg. v. NIVEL – The Netherlands Institute for Health Services Research. Online verfügbar unter <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/study-label-use-medicinal-products-european-union>.
- Weideman, A. M.; Tapia-Maltos, M. A.; Johnson, K.; Greenwood, M.; Bielekova, B. (2017): Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. In: *Frontiers in neurology* 8, S. 577. DOI: 10.3389/fneur.2017.00577.
- Weinshenker, B. G.; Bass, B.; Rice, G. P.; Noseworthy, J.; Carriere, W.; Baskerville, J.; Ebers, G. C. (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. In: *Brain : a journal of neurology* 112 (Pt 6), S. 1419–1428. DOI: 10.1093/brain/112.6.1419.
- Wettermark, B.; Elseviers, M.; Almarsdóttir, A. B.; Andersen, M.; Benko, R.; Bennie, M. et al. (2016): Introduction to drug utilization research. In: Monique Elseviers, Björn Wettermark, Anna Birna Almarsdóttir, Morten Andersen, Ria Benko, Marion Bennie et al. (Hg.): *Drug Utilization Research*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, S. 1–12.
- Whittam, D. H.; Tallantyre, E. C.; Jolles, S.; Huda, S.; Moots, R. J.; Kim, H. J. et al. (2019): Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. In: *Practical neurology* 19 (1), S. 5–20. DOI: 10.1136/practneurol-2018-001899.

- WIdO (2020): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2020. Hg. v. DIMDI. Online verfügbar unter <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/>, zuletzt geprüft am 20.02.2023.
- WIdO (2022a): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. Hg. v. BfArM. Online verfügbar unter https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/_node.html, zuletzt geprüft am 07.02.2022.
- WIdO (2022b): Methoden Arzneimittelanwendungsforschung. Online verfügbar unter <https://www.wido.de/forschung-projekte/arzneimittel/methoden/>, zuletzt geprüft am 05.06.2022.
- Windt, R. (2010): Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthma-Patienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation Public Health. Universität Bremen.
- Windt, R.; Boeschen, D.; Glaeske, G. (2014): Innovationsreport 2014. Wissenschaftliche Studie zur Versorgung mit innovativen Arzneimitteln. Eine Analyse von Evidenz und Effizienz. Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2011 und 2012. Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen; Techniker Krankenkasse. Bremen. Online verfügbar unter <https://www.socium.uni-bremen.de/abteilungen/gesundheitspflege-und-alterssicherung/publikationen/?publ=4998&page=2>, zuletzt geprüft am 20.02.2023.
- Windt, R.; Glaeske, G.; Hoffmann, F. (2013): Treatment of multiple sclerosis in Germany: an analysis based on claims data of more than 30,000 patients. In: *International journal of clinical pharmacy* 35 (6), S. 1229–1235. DOI: 10.1007/s11096-013-9857-x.
- Wundes, A.; Wray, S.; Gold, R.; Singer, B. A.; Jasinska, E.; Ziemssen, T. et al. (2021): Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 14, 1756286421993999. DOI: 10.1177/1756286421993999.
- Xia, M. Q.; Hale, G.; Lively, M. R.; Ferguson, M. A.; Campbell, D.; Packman, L.; Waldmann, H. (1993): Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis. In: *The Biochemical journal* 293 (Pt 3), S. 633–640. DOI: 10.1042/bj2930633.
- Zeller, W. J. (2012): Immuntherapeutika und Zytostatika. In: Ulrich Schwabe, Dieter Paffrath und M. Anlauf (Hg.): *Arzneiverordnungs-Report 2012. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 679–696.

- Zeller, W. J. (2013): Immuntherapeutika und Zytostatika. In: Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath (Hg.): Arzneiverordnungs-Report 2013. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 667–685.
- Zettl, U. K.; Buchmann, J. (2007): Diagnostik. In: Uwe K. Zettl (Hg.): Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Stuttgart: Thieme.
- Zettl, U. K.; Mix, E.; Hartung, H.-P. (2004): Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose - Aktuelle Aspekte. In: *psychoneuro* 30 (7), S. 370–374. DOI: 10.1055/s-2004-831080.
- Ziemssen, T.; Schrempf, W. (2007): Glatiramer Acetate: Mechanisms of Action in Multiple Sclerosis. In: Alireza Minagar (Hg.): International review of neurobiology, Bd. 79. Amsterdam: Academic Press (International Review of Neurobiology), S. 537–570.
- Zimmermann, A.; Schönfelder, T. (2016): Gesundheitsökonomische Aspekte der Versorgung der Multiplen Sklerose. In: Miriam. Kip, Tonio. Schönfelder und Hans-Holger. Bleß (Hg.): Weißbuch Multiple Sklerose. Versorgungssituation in Deutschland. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer, S. 95–114.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich

1. diese Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe,
2. keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe
und
3. die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche
kenntlich gemacht habe.

Svenja van Eijk

Hamburg, 18.04.2023