



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dimethylfumarat

Vom 16. Oktober 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf.....	13
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B. Bewertungsverfahren	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.1.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	34

4.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme Biogen Idec GmbH	37
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	213
5.3	Stellungnahme TAG Trier.....	232
5.4	Stellungnahme der Genzyme GmbH/sanofi-aventis group	241
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	247
5.6	Stellungnahme der NeuroTransConcept GmbH	255
5.7	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	284
5.8	Stellungnahme Prof. Ralf Gold für KKNMS und DGN.....	291
5.9	Stellungnahme Prof. Tjalf Ziemssen.....	293
5.10	Stellungnahme der Teva GmbH	299
5.11	Stellungnahme der ratiopharm GmbH	310
5.12	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	316
5.13	Stellungnahme vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	332
5.14	Stellungnahme der Merck Serono GmbH	349
5.15	Stellungnahme Prof. Dr. med. Bernd C. Kieseier.....	359
5.16	Stellungnahme PD Dr. med. Björn Tackenberg	365
B.	Anlagen.....	367
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	367
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	393
3.	Addendum des IQWiG	419

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 1. März 2014 erstmalig durch die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe gemäß 5.Kapitel § 8 Nr.1 VerO G-BA in Verkehr gebracht. Der G-BA hat die im Rahmen des Zulassungsverfahrens angestellten Erörterungen zu der Frage, ob und inwieweit sich die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Tecfidera® von jenen des Arzneimittels Fumaderm® unterscheiden, zum Anlass genommen, im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers, die Dossierpflicht des Wirkstoffes Dimethylfumarat erneut darauf hin zu überprüfen, ob das Arzneimittel Tecfidera® dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen ist. Aufgrund des für die abschließende Klärung der Dossierpflicht erforderlich gewordenen Prüfungs- und Beratungsaufwandes im G-BA wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt.

Gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.

In Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO wird definiert, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen anzusehen ist:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind (Satz 1). Ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gilt solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (Satz 2).

Der Wirkstoff Dimethylfumarat ist Bestandteil einer Wirkstoffzusammensetzung in einem Arzneimittel (Fumaderm®), welches bereits vor dem 1. Januar 2011 seine erstmalige Zulassung erhalten hat und dessen Unterlagenschutz abgelaufen ist.

Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Tecfidera - Dimethylfumarat" äußert sich zu der Fragestellung, ob die wirksamen Bestandteile von „Tecfidera“ und „Fumaderm“ als ein und derselbe Wirkstoff gelten und kommt zu dem Schluss: *„Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei MEF und DMF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handelt, da sie nicht über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass sich Tecfidera, das DMF enthält, von Fumaderm, dem anderen, bereits zugelassenen Arzneimittel, das aus DMF und MEF-Salzen besteht, unterscheidet.“*

Somit sind im Rahmen der Bewertung des G-BA die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Fumaderm® (Gemisch das aus Dimethylfumarat und Ethylfumarat-Calciumsalz, Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz (Monoethylfumarat-Salze – MEF-Salze)) und Tecfidera® (Dimethylfumarat) nicht als derselbe Wirkstoff anzusehen.

Ausgehend hiervon ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gelangt, dass das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat unter Berücksichtigung des spezifischen Regelungskontextes der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Geltungsbereich der gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der VerfO zuzuordnen ist.

Am 28. April 2014 wurde das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, der in diesem Rahmen nachgereichten Zusatzauswertungen sowie des vom IQWiG hierzu erstellten Addendums zur Nutzenbewertung, getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten

Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Tecfidera®) gemäß Fachinformation:

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Zu 1.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN β), Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Teriflunomid, Alemtuzumab und Dimethylfumarat.

Folgende Wirkstoffe sind aufgrund ihres zugelassenen Anwendungsgebietes nicht für die Gesamtheit der vom Zulassungsgebiet für Dimethylfumarat umfassten Patientenpopulation angezeigt:

Azathioprin (wenn eine Therapie mit IFN β nicht möglich ist), Mitoxantronhydrochlorid (bei Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien), Fingolimod und Natalizumab (bei hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder bei rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT).

Glucocorticoide sind für die Therapie eines akuten Schubes zugelassen.

Zu 2.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3.

Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor.

Aus diesen kann für keines der beiden Arzneimittel ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose abgeleitet werden.

Zu Fingolimod liegt der Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 29.03.2012 vor. Fingolimod ist nur für ein begrenztes Patientenkollektiv des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und keine Basistherapie. Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses ergab für Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dieser Beschluss zur Nutzenbewertung wurde aufgrund der kleinen Patientenanzahl des zugrunde liegenden Patientenkollektives und in Hinblick auf das erhöhte Risikoprofil für Patienten mit kardialen Risiken auf 3 Jahre befristet.

Zu Teriflunomid liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 20.03.2014 vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013 in Deutschland im Verkehr. Es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diesen Wirkstoff im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Zudem ist Natalizumab nur für ein begrenztes Patientenkollektiv

des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und nicht als Basistherapie anzusehen.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Darreichungsformen (Rebif[®] s.c.; Avonex[®] i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz² zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber Interferon beta-1a ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer wählt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dimethylfumarat aus den festgelegten Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat) den Wirkstoff Interferon beta-1a (IFN β -1a).

Obwohl eine direkte Vergleichsstudie gegenüber Glatirameracetat vorliegt (Studie 109MS302 (CONFIRM)), führt der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis des Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich gegenüber Interferon β -1 a durch. Aus dem Dossier konnte nicht nachvollzogen werden, weshalb sich aus der Vergleichsstudie gegenüber Glatirameracetat keine Aussagen für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat ableiten lassen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu hinterfragen, dass diese direkte Vergleichsstudie auch vom pharmazeutischen Unternehmer in seinen Studienpool der Netzwerk-Meta-Analyse integriert wurde.

² Panitch et al. The EVIDENCE Trial, Neurology 2002

Der pharmazeutische Unternehmer führt dagegen einen indirekten Vergleich mittels einer Netzwerk-Metaanalyse durch.

Dafür recherchiert der pharmazeutische Unternehmer ein Netzwerk unter Einbeziehung der Interventionen Dimethylfumarat, IFN β -1a (subkutane [s.c.] und intramuskuläre [i.m.] Anwendung), IFN β -1b, Glatirameracetat sowie Placebo und schließt in die Netzwerk-Meta-Analyse insgesamt 14 Studien ein (DEFINE, CONFIRM, BECOME, BEYOND, Bornstein, Calabrese, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD), um das gesamte Spektrum der Erstlinientherapie in der verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS in der Recherche zur Erstellung des Netzwerkes abzudecken. Es ist generell dazu anzumerken, dass die Ergebnisse von Netzwerk-Meta-Analysen verzerrt sein können. Insbesondere aufgrund von nur unvollständig berichteten Endpunkten und Ergebnissen der Studien in den herangezogenen Publikationen sowie unterschiedlicher Publikationschancen für positive und negative Ergebnisse von Studien (sogenannter „publication bias“) kann es bei einer Netzwerk-Meta-Analyse zu systematischen Verzerrungen kommen. So sind bspw. im Fall der hier vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht in allen Publikationen vollständige Daten zu unerwünschten Wirkungen berichtet.

Bei der Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ausschließlich Studien zum Vergleich gegenüber IFN β -1 a in der Dosierung 44 μ g subkutan (s.c.) (Rebif[®]) herangezogen. Für einen vollständigen indirekten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber dem Wirkstoff IFN β -1 a hätten, aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ebenso die Studien zu anderen Darreichungsformen (Avonex[®], 30 μ g intramuskulär (i.m.)) mit einbezogen werden müssen. Da der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht auf ein Fertigarzneimittel eingeschränkt hat, sind für den indirekten Vergleich die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber dem gewählten Wirkstoff aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, unabhängig von verfügbaren Applikationsformen. Insofern ist für einen vollständigen indirekten Vergleich die gesamte vorhandene Evidenz für einen Wirkstoff aufzubereiten und entsprechend der Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Fragestellung zu bewerten. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers, aufgrund der Evidenzlage die Wahl auf ein Fertigarzneimittel (Rebif[®], 44 μ g s.c.) einzuschränken, ist nicht hinreichend.

Der im Dossier dargelegte indirekte Vergleich ist somit als unvollständig anzusehen.

Weiterhin wurden in der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse die grundlegenden Annahmen³ hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.

Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Diese Unterschiede sprechen gegen eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien.

³ Song et al., BMJ 2009

So wurden zum einen Studien eingeschlossen, die vorbehandelte MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM) untersuchten als auch Studien die IFN β und/oder Glatirameracetat – naive Patienten umfassten (BECOME, BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD). Die herangezogenen Studien unterschieden sich weiterhin hinsichtlich

- der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %),
- der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe),
- der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre).
- der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert⁴ im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2).
- des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. *„Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“⁵*

In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.

Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Folglich sind auf Basis der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Zudem wurden zur Überprüfung der Homogenität nicht alle paarweisen Meta-Analysen des relevanten Netzwerks herangezogen, sondern mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren geprüft. Auf Basis der Nicht-Signifikanz potenzieller Effektmodifikatoren lässt sich nicht auf Homogenität schließen. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Homogenität nicht adäquat.

⁴ **EDSS-Wert = 2:** minimale Behinderung in 1 funktionellem System (FS) (1 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1);

EDSS-Wert = 3: moderate Behinderung in 1 FS (1 FS Grad 3, andere FS Grad 0 oder 1) oder geringe Behinderung in 3 oder 4 FS (3 bzw. 4 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1) jedoch vollständig gehfähig

⁵ IQWiG Dossierbewertung A14-14 zu Dimethylfumarat, S. 31

Die Überprüfung der Konsistenzannahme wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ohne Nennung von Kriterien für eine Verletzung der Konsistenzannahme und zudem nur für zwei ausgewählte Vergleiche durchgeführt. Die Schätzer aus der Netzwerk-Meta-Analyse und aus dem entsprechenden direkten Vergleich wurden qualitativ gegenübergestellt. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Konsistenz nicht adäquat und unvollständig.

Das statistische Modell, welches im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers verwendet wurde, war nicht geeignet, valide Aussagen zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Interferon beta-1a zu treffen. Die Netzwerk-Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle durchgeführt. Da in den vorgelegten Modellen der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert wurde, kann dies zu einem cross-level bias und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass Behandlungseffekte aufgrund der zu schmalen Konfidenzintervalle fälschlicherweise als statistisch signifikant eingeschätzt werden könnten. In der wissenschaftlichen Literatur⁶ wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Verwendung von generalisierten linearen gemischten Modellen die Studie selbst nicht als zufälliger Effekt modelliert werden soll, sondern die Behandlungseffekte innerhalb der Studien.

Aufgrund der genannten Mängel hinsichtlich der Vollständigkeit, der inadäquaten Überprüfung der Grundannahmen der Netzwerk-Meta-Analyse bezüglich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz sowie des nicht geeigneten statistischen Modelles, ließ der im Dossier dargestellte indirekte Vergleich keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a zu.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zum statistischen Modell vorgelegt, in denen sowohl IFN β -1a 30 μ g i.m. als auch IFN β -1a 44 μ g s.c. einbezogen wurden. Dadurch ist der Studienpool für den indirekten Vergleich zwar vollständig, jedoch sind Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat auch auf Basis des nachgereichten indirekten Vergleiches nicht möglich. Zum einen ist das verwendete statistische Modell weiterhin nicht geeignet. Zum anderen wurden in der Netzwerk-Meta-Analyse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt bzw. nur unvollständig berücksichtigt und für die gepoolten Analysen wurden die grundlegenden Annahmen der Netzwerk-Meta-Analyse nicht angemessen geprüft.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Analysen für das bereits im Dossier eingereichte statistische Modell und das statistische Modell der neuen Netzwerk-Meta-Analyse ein, um der Kritik aus der Dossierbewertung zu begegnen, ein ungeeignetes statistisches Modell verwendet zu haben. Seine im Dossier vom 28.04.2014 eingereichten Ergebnisse sieht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend als bestätigt an, da beide Modelle einen statistisch signifikanten Vorteil von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a 44 μ g s.c. in der Schubrate zeigten. Zudem weist das bereits im Dossier verwendete Modell eine bessere Modellanpassung als das in der Stellungnahme nachgereichte Modell auf. Da die Modellgüte verschiedener Modelle nur innerhalb der Menge der inhaltlich angemessenen Modelle verglichen werden kann, ist eine Beurteilung der Güte der verschiedenen Analysen in diesem Fall nicht relevant.

In der Netzwerk-Meta-Analyse aus der Stellungnahme wird für die meisten Endpunkte lediglich der Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif[®]) betrachtet, wodurch auch dieser indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig ist. Zudem werden nicht alle verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, z.B. zu unerwünschten Ereignissen, berücksichtigt. Der Begründung, dass für einen Teil der Endpunkte keine diesbezüglichen

⁶ Jones et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. Pharm Stat 2011;

Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studienpublikationen vorlägen, kann nicht gefolgt werden, da der Studienbericht der Studie MSCRG mit IFN β -1a 30 μ g i. m. dem pharmazeutischen Unternehmer, als Sponsor dieser Studie und Zulassungsinhaber von IFN β -1a 30 μ g i. m. (Avonex[®]), vorliegt. Diesem Studienbericht sind z. B. Ergebnisse zu einzelnen relevanten unerwünschten Ereignissen zu entnehmen. Darüber hinaus werden keine Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und lediglich unvollständige Analysen zu den Todesfällen vorgelegt. Die Informationen zu Todesfällen (1 Todesfall unter IFN β -1a), ebenfalls im Studienbericht zur Studie MSCRG enthalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a nicht berücksichtigt. Eine Begründung hierfür fehlt.

Weiterhin begegnet der pharmazeutische Unternehmer der Kritik an dem im Dossier verwendeten Modell hinsichtlich der Modellierung der Studie als zufälligen Effekt, indem er in der Stellungnahme beschreibt, dass in dem neuen Modell sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte und die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen wurden. Gemäß dem zugehörigen Programmcode wird aber der Haupteffekt der Studie aus dem Modell herausgelassen. Folglich liegt diesem Modell die Annahme zugrunde, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind.

Somit können die Ergebnisse aus der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht herangezogen werden, da diesen ebenfalls nicht ein verwendbares statistisches Modell sowie unvollständige Analysen zugrunde liegen.

Die Untersuchungen der grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Meta-Analysen, die der pharmazeutische Unternehmer in den Anlagen zur Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit/ Homogenität/ Konsistenz“ einreicht können nicht herangezogen werden, da diese Untersuchungen sich lediglich auf die Netzwerke beziehen, in denen IFN β -1a 44 μ g s.c. und IFN β -1a 30 μ g i.m. getrennt eingehen.

Darüberhinaus sind die Unterlagen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht geeignet, die aus der Dossierbewertung bestehenden Zweifel an der Ähnlichkeitsannahme zu entkräften. Begründungen für die Auswahl der untersuchten Kovariablen (z. B. keine Berücksichtigung der Vorbehandlung der Patienten als Kovariable) oder der dargestellten Endpunkte (nur 2 Endpunkte: „Jährliche Schubrate“ und „Behinderungsprogression nach 3 Monaten“ analysiert) fehlen.

Ergänzend hat der G-BA festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie 109MS302 (CONFIRM) neben zwei Studienarmen mit unterschiedlichen Dimethylfumarat-Applikationsfrequenzen sowie Tagesdosen und einem Placebo-Vergleichsarm auch einen aktiv-kontrollierten Vergleichsarm mit Glatirameracetat enthalten hat. Ein Nachweis des Zusatznutzens hätte auch gegenüber Glatirameracetat geführt werden können, da dieser Wirkstoff ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkte kontrollierte Studien herangezogen werden sollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Glatirameracetat - Studienarm für den Nachweis des Zusatznutzens ausgeschlossen, und hat dies damit begründet, dass dieser nach seiner Auffassung unverblindet als Referenzarm in der Studie mitgeführt worden und für den direkten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nicht ausreichend gepowert worden sei. Unbenommen einer inhaltlichen Bewertung der Ergebnisse dieser Studie bleibt anzumerken, dass weder fehlende Verblindungen noch die Frage der power per se die Geeignetheit der Studien für einen Zusatznutzennachweis in Frage stellen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Dem Beschluss werden die Angaben analog zum Beschluss zu Teriflunomid in gleicher Indikation zu Grunde gelegt (ca. 85 000 - 105 000 Patienten). Es bestehen keine relevanten Abweichungen zu den vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Patientenzahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecfidera® (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Oktober 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Oktober 2014).

Für die Berechnung der Kosten wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen und Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen jeweils empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zu Dimethylfumarat (Tecfidera®): Nach Angaben der Fachinformation ist zwei Mal täglich eine Dosierung von 240 mg empfohlen, daher sind jährlich 730 Tabletten erforderlich. Folglich wurden bei der Kostenberechnung auch nur Tabletten mit einer Wirkstärke von 240 mg berücksichtigt. Die Anfangsdosierung während der ersten sieben Tage von zwei Mal täglich 120 mg blieb bei der Darstellung der Kosten der Arzneimittel unberücksichtigt.

Zu IFN β -1a: (hier Avonex®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.

Zu IFN β -1b: (hier Extavia®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgt die Injektion an jedem zweiten Tag, daher sind jährlich 182,5 Injektionen erforderlich.

Zu Glatirameracetat (Copaxone®): Nach Angaben der Fachinformation tägliche Injektionen, daher sind jährlich 365 Injektionen erforderlich.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei TFN, Glatirameracetat, IFN β -1a und IFN β -1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. September 2012 eingegangen am 28. September 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. November 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Februar 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Im Rahmen der Prüfung der Vollständigkeit wurde die Dossierpflicht erneut geprüft und beraten. Zwischenzeitlich wurde der Wirkstoff Dimethylfumarat am 1. März 2014 in Verkehr gebracht.

Bis zur abschließenden Klärung der Verpflichtung zur Vorlage eines Dossiers für den Wirkstoff Dimethylfumarat wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt. Das abschließende Dossier wurde am 28. April 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. April 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dimethylfumarat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2014 statt.

Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers eingereichten zusätzlichen Daten, die am 16. September 2014 im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingereicht wurden, konnten aufgrund des fortgeschrittenen Verfahrens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht mehr berücksichtigt werden.

Mit Schreiben vom 8. September 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. September 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014 8. April 2014	Beratung zur Dossierpflicht
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. September 2014 30. September 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat**

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dimethylfumarat wie folgt ergänzt:**

Dimethylfumarat

Beschluss vom: 16. Oktober 2014
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2014
BAnz AT 20.11.2014 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dimethylfumarat (Tecfidera[®]) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

- Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Beta-Interferon 1a:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 85 000 - 105 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecfidera[®] (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b)				
Glatirameracetat Copaxone®)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	365	52
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	365	182,5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg bzw. mg)	Dosis/Behandlungstag	Anzahl Applikationseinheiten je Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	240 mg ¹	480 mg	56 Kapseln	730 Kapseln
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glatirameracetat (Copaxone®)	20 mg	20 mg	90 Fertigspritzen	365 Fertigspritzen
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	30 µg	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	250 µg	250 µg	45 Durchstechflaschen	182,5 Injektionen

¹ Die Wirkstärke von 120 mg wird nicht berücksichtigt, da sie nur zur Anfangsdosierung und unter bestimmten Bedingungen zur Anwendung kommt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	2171,65 €	2.049,10 € [1,80 € ² ; 120,75 € ³]
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glatirameracetat (Copaxone®)	4573,85 €	4.296,68 € [1,80 € ² ; 275,37 € ³]
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	5112,60 €	4.639,44 € [1,80 € ² ; 471,36 € ³]
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	4 140,11 €	3.938,45 € [1,80 € ² ; 199,86 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat (Tecfidera®)	26 711,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glatirameracetat (Copaxone®)	17 425,42 €
Interferon Beta-1a (z.B. Avonex®)	20 104,24 €
Interferon Beta-1b (z.B. Extavia®)	15 972,60 €

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dimethylfumarat

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dimethylfumarat wie folgt ergänzt:

Dimethylfumarat

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dimethylfumarat (Tecfidera[®]) wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist:

– Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Beta-Interferon 1a:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 85 000 bis 105 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecfidera[®] (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde, mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose, durchzuführen.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glatirameracetat oder Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b)				
Glatirameracetat (Copaxone [®])	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex [®])	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	kontinuierlich	365	52
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia [®])	kontinuierlich, alle 2 Tage	kontinuierlich	365	182,5

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg bzw. mg)	Dosis/ Behandlungstag	Anzahl Applikations-einheiten je Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	240 mg ¹	480 mg	56 Kapseln	730 Kapseln
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glatirameracetat (Copaxone [®])	20 mg	20 mg	90 Fertigspritzen	365 Fertigspritzen
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex [®])	30 µg	30 µg	12 Fertigspritzen	52 Fertigspritzen
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia [®])	250 µg	250 µg	45 Durchstechflaschen	182,5 Injektionen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	2 171,65 €	2 049,10 € [1,80 € ² ; 120,75 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glatirameracetat (Copaxone [®])	4 573,85 €	4 296,68 € [1,80 € ² ; 275,37 € ³]
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex [®])	5 112,60 €	4 639,44 € [1,80 € ² ; 471,36 € ³]
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia [®])	4 140,11 €	3 938,45 € [1,80 € ² ; 199,86 € ³]

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dimethylfumarat (Tecfidera [®])	26 711,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glatirameracetat (Copaxone [®])	17 425,42 €
Interferon Beta-1a (z. B. Avonex [®])	20 104,24 €
Interferon Beta-1b (z. B. Extavia [®])	15 972,60 €

¹ Die Wirkstärke von 120 mg wird nicht berücksichtigt, da sie nur zur Anfangsdosierung und unter bestimmten Bedingungen zur Anwendung kommt.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. April 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Dimethylfumarat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Dimethylfumarat](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dimethylfumarat
- **Handelsname:** Tecfidera®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen Idec GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-01-D-100)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/>

01.08.2014

- [Modul 1 \(542.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-482/2014-05-01_Modul1_Dimethylfumarat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-482/2014-05-01_Modul1_Dimethylfumarat.pdf)
- [Modul 2 \(431.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-483/2014_05_01_Modul2_Dimethylfumarat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-483/2014_05_01_Modul2_Dimethylfumarat.pdf)
- [Modul 3 \(1.3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-484/2014-05-01_Modul3A_Dimethylfumarat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-484/2014-05-01_Modul3A_Dimethylfumarat.pdf)
- [Modul 4 \(13.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-485/2014_05_01_Modul4_Dimethylfumarat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-485/2014_05_01_Modul4_Dimethylfumarat.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(435.5 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-111/Informationen%20zur%20zVT%20Dimethylfumarat.pdf) (<https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-111/Informationen%20zur%20zVT%20Dimethylfumarat.pdf>)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Stand: April 2014

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(438.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-486/Nutzenbewertung-35a-SGB-V_Dimethylfumarat.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-486/Nutzenbewertung-35a-SGB-V_Dimethylfumarat.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2014
- Mündliche Anhörung: 08.09.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Dimethylfumarat - 2014-05-01-D-100*

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2014** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dimethylfumarat - 2014-05-01-D-100* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2014 unter

nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.09.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dimethylfumarat**

Stand: 29.08.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Biogen Idec GmbH	22.08.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.08.2014
Trierer Aktionsgruppe für Neudiagnostizierte und junge Erwachsene mit Multipler Sklerose (TAG Trier)/ MSK e.V.	10.08.2014
Genzyme GmbH	13.08.2014
Roche Pharma AG	18.08.2014
NeuroTransConcept GmbH	19.08.2014
Novartis Pharma GmbH	19.08.2014
Prof. Ralf Gold (Klinikum Bochum)	19.08.2014
Prof. Tjalf Ziemssen (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden)	20.08.2014
Teva GmbH	21.08.2014
ratiopharm GmbH	21.08.2014
medac GmbH	21.08.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2014
Merck Serono GmbH	22.08.2014
Prof. Bernd C. Kieseier (Universitätsklinikum Düsseldorf)	22.08.2014
PD Dr. med. Björn Tackenberg (Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH)	25.08.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Biogen Idec GmbH	Fr. Dr. Schicklmaier Fr. Patel Fr. Gleißner Hr. Wolff
Trierer Aktionsgruppe für Neudiagnostizierte und junge Erwachsene mit Multipler Sklerose (TAG Trier)/ MSK e.V.	Fr. Dr. med. Scheiderbauer Fr. Beßler
Genzyme GmbH	Fr. Dr. Sommer Fr. Dr. Dörner
Roche Pharma AG	Fr. Dr. med. Kandenwein Fr. Dr. med. Roske
NeuroTransConcept GmbH	Hr. Prof. Dr. med. Braune Hr. Dr. med. Lang
Novartis Pharma GmbH	Hr. Dr. Bloching Fr. Dr. Gartner-Freyer
Prof. Ralf Gold (Klinikum Bochum)	Hr. Gold
Prof. Tjalf Ziemssen (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden)	Hr. Prof. Dr. med. Ziemssen
Teva GmbH	Hr. Dr. Tracic Hr. Dr. Apfel
ratiopharm GmbH	Fr. Dr. Müller-Schubert Hr. Zanders
medac GmbH	Hr. Bahr Hr. Dr. Erdmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch
Merck Serono GmbH	Fr. Dr. med. Osowski
Prof. Bernd C. Kieseier (Universitätsklinikum Düsseldorf)	Hr. Prof. Dr. Kieseier
PD Dr. med. Björn Tackenberg (Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH)	PD Dr. med. Tackenberg

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Biogen Idec GmbH						
Fr. Dr. Schicklmaier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Patel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Fr. Gleißner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Wolff	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Trierer Aktionsgruppe für Neudiagnostizierte und junge Erwachsene mit Multipler Sklerose (TAG Trier)/ MSK e.V.						
Fr. Dr. med. Scheiderbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Beßler	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Genzyme GmbH						
Fr. Dr. Sommer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Dörner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. med. Kandenwein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. med. Roske	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
NeuroTransConcept GmbH						
Hr. Prof. Dr. med. Braune	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Dr. med. Lang	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Dr. Bloching	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Ralf Gold (Klinikum Bochum)						
Hr. Gold	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Tjalf Ziemssen (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden)						
Hr. Prof. Dr. med. Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Teva GmbH						
Hr. Dr. Tracic	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	ja
Hr. Dr. Apfel						
ratiopharm GmbH						
Fr. Dr. Müller-Schubert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Zanders	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
medac GmbH						
Hr. Bahr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Fr. Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merck Serono GmbH						
Fr. Dr. med. Osowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Bernd C. Kieseier (Universitätsklinikum Düsseldorf)						
Hr. Prof. Dr. Kieseier	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
PD Dr. med. Björn Tackenberg (Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH)						
PD Dr. med. Tackenberg						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Biogen Idec GmbH

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung</p> <p>Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen des Berichts Nr. 231 vorgenommene Bewertung des Dossiers und damit mittelbar der Substanz Dimethylfumarat (DMF / Tecfidera®) von Biogen Idec im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird von uns, Biogen Idec, wie im Folgenden kommentiert.</p> <p>Für DMF liegen keine direkten Vergleichsstudien zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 28. November 2012 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Studie CONFIRM (109MS302) war eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multiple Sklerose (RRMS), in der Dimethylfumarat versus Placebo untersucht wurde. Sie enthielt einen offenen Referenzarm, in dem Patienten mit Glatirameracetat (GA) zur Überprüfung der Sensitivität behandelt wurden. Dementsprechend, war die Studie für einen direkten Vergleich mit GA nicht gepowert und kann nicht als direkte Vergleichsstudie bewertet werden. Biogen Idec hat daher einen indirekten Vergleich in Form eines Mixed-Treatment-Comparison (MTC) nach international anerkannten Standards von DMF gegenüber Interferon (IFN) β-1a, 44 μg s.c. vorgelegt.</p> <p>Das IQWiG stützt seine Bewertung infolge des Fehlens direkt vergleichender Daten auf diesen indirekten Vergleich, und merkt eine Reihe von Punkten an, die im nachfolgenden einzeln adressiert werden sollen.</p> <p><i>„Der vorgelegte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>DMF gegenüber IFN β-1a aus folgenden Gründen ungeeignet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig.</i><i>• Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet.</i><i>• Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.“ (IQWiG Nutzenbewertung S. 12)</i> <p>Biogen Idec nimmt die Kritikpunkte des IQWiG am vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich ernst und reicht in dieser Stellungnahme ergänzende Unterlagen ein, die im nachfolgenden einzeln adressiert werden und diese zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse vs. IFN β-1a, 30 μg i.m. sowie der gepoolten Ergebnisse der IFN β-1a (30 μg i.m. und 44 μg s.c.) verändern sich die Ergebnisse, die einen Wirksamkeitsvorteil von DMF bezüglich der signifikanten Reduktion der Schubrate um 20-30% zeigen, nicht.• Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist für den Nachweis eines Zusatznutzens gut geeignet und in der internationalen Literatur gut beschrieben; eine Gegenüberstellung der vom IQWiG angeregten Auswertung zu den eigenen Analysen und Verfahren bestätigt die eingereichten MTC Ergebnisse und zeigen, dass die Ergebnisse konsistent bleiben, d.h. dass DMF in Bezug auf die Schubrate vs. der ZVT einen Zusatznutzen zeigt.• Mit Hilfe ergänzender Analysen werden die drei grundlegenden An-	

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – bei Berücksichtigung der hohen Krankheitsvariabilität gut und akzeptabel belegt und erfüllt.</p> <p>Damit legt Biogen Idec einen robusten und aussagefähigen MTC mit ergänzenden Analysen in dieser Stellungnahme vor, anhand dessen eine Bewertung des Zusatznutzens von DMF möglich ist.</p> <p>Die statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um ca. 20 – 30 % im Vergleich zu IFN β-1a (44 μg, s.c. und 30 μg, i.m.) und um 23 % im Vergleich zur gepoolten Analyse der IFN β-1a (44 μg, s.c. und 30 μg, i.m.) stellt einen klinisch relevanten Vorteil und eine therapeutisch bedeutsame Verbesserung dar. Gleichzeitig zeigt DMF keinen signifikanten Unterschied in den Endpunkten zur Sicherheit zur ZVT UND bietet den patientenrelevanten Vorteil der oralen Einnahme. Die Zulassungsstudien und deren Fortsetzungsstudie (ENDORSE) haben gezeigt, dass laut bisher verfügbaren Daten kein erhöhtes Risiko für schwere oder opportunistische Infektionen besteht und dass kein erhöhtes Risiko für maligne (bösartige) Erkrankungen erkennbar ist. [1] Aus der ENDORSE-Studie liegen inzwischen Sicherheitsdaten zu Behandlungen von bis zu 4 Jahren vor. [2]</p> <p>Wichtig für die Therapie der Multiplen Sklerose ist es, so früh wie möglich und so wirksam wie möglich zu therapieren. Daher bietet DMF eine bedeutende Ergänzung zur bisher verfügbaren Basistherapie der MS an, indem es der idealen Behandlungstrias von hoher Wirksamkeit, guter Sicherheit und Verträglichkeit und oraler Einnahme sehr nahe kommt.</p> <p>Biogen Idec ist deshalb davon überzeugt, dass bei Berücksichtigung der ergänzenden Unterlagen der indirekte Vergleich geeignet ist, um zur Be-</p>	

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wertung des Zusatznutzens gegenüber der von G-BA bestimmten ZVT berücksichtigt zu werden, und dass aus der verfügbaren besten Evidenz ein Hinweis für einen beträchtlichen therapeutischen Zusatznutzen ableitbar ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 4 / Z. 9-15</p> <p>Vergl.</p> <p>S. 8 / Z. 1-7</p> <p>S. 19 / Z. 1-5</p> <p>S. 9 / Z. 1-7</p>	<p>„Der vorgelegte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber IFN β-1a aus folgenden Gründen ungeeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig - Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet - Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.“ <p>Anmerkung: <i>Im Detail:</i> <i>Ad: Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig</i></p> <p>Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien zwischen Dimethylfumarat und IFN β-1a, 44 μg, s.c. sowie aufgrund des Wunsches nach einem zusätzlichen Vergleich mit IFN β-1a, 30 μg, i.m., wurde ein aktualisierter und adjustierter indirekter Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Mixed Treatment Comparison, MTC) für die Bewertung des Zusatznutzens durchgeführt – und mit der Stellungnahme eingereicht, um für die Bewertung die bestmögliche Evidenzgrundlage zu schaffen. Biogen Idec ist überzeugt, dass der Nachweis des Zusatznutzens für Dimethylfumarat über den vorgelegten verbesserten adjustierten MTC bei aktueller Studienlage sowohl eine geeignete, als auch durch andere HTA-Agenturen wie NICE anerkannte Methode ist, weil relevante Aussagen auf der Basis dieser Vergleiche getroffen werden können (vergl. auch DIMDI HTA-Bericht [3]).</p> <p>Das IQWiG begründet die inhaltliche Unvollständigkeit mit der Beschränkung der Ergebnisauswertung auf das Präparat IFN β-1a, 44 μg s.c.. Damit sei die zweckmäßige Vergleichstherapie nur teilweise abgebildet, denn die Ergebnisse von IFN β-1a, 30 μg hätten miteinbezogen werden müssen. Diesem Argument wird gefolgt, und eine erweiterte Analyse des MTC vorgelegt.</p> <p>Gleichwohl soll zumindest angemerkt werden, dass Biogen Idec die Beschränkung in gutem Glauben vorgenommen hat. Grund war das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom 8. November 2012 (Vorgangsnummer 2012-B-052; Niederschrift übermittelt am 28. November 2012). [4] Im Beratungsgespräch legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Wirkstoffklassen</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</i></p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln be-</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IFN β (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA) als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für Dimethylfumarat fest. Auf mehrfache Rückfragen von Biogen Idec teilte der G-BA zunächst im Beratungsgespräch und anschließend noch einmal schriftlich am 18.12.2012 mit, dass „unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a <u>oder</u> 1b) frei zu wählen“ sei. [5] Biogen Idec hat dem folgend IFN β-1a, 44 μg, s.c. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.</p> <p>In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff IFN β-1a verfügbar: Mit Avonex[®] werden pro Einzeldosis 30 μg IFN β-1a einmal wöchentlich <u>intramuskulär</u> verabreicht, während mit Rebif[®] IFN β-1a in einer Einzeldosis von 44 μg dreimal wöchentlich <u>subkutan</u> appliziert wird. Diese Präparate sind in Bezug auf die zugelassene Einzeldosis des Wirkstoffs hinsichtlich der zugelassenen Applikationsfrequenz und des zugelassenen Applikationswegs verschieden. Daher handelt es sich hierbei um nicht gegeneinander austauschbare Arzneimittel gemäß § 129 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V. [6; 7]</p> <p>Aus diesem Grund wurde der Nachweis des Zusatznutzens im Dossier nur gegenüber IFN β-1a, 44 μg, s.c. dargestellt.</p> <p>Aber infolge der Anmerkung über die inhaltliche Unvollständigkeit</p>	<p>stimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wurde im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen kann. Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen Studie kann im Vergleichsarm einer der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe unter Auswahl</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des indirekten Vergleichs, reicht Biogen Idec anbei zusätzliche Auswertungen und Analysen für einen Vergleich auch mit IFN β-1a, 30 μg i.m. und einer gepoolten Analyse der IFN β-1a (30 μg i.m. und 44 μg s.c. ein (Anhang I). Wenn beide Präparate als ZVT bestimmt werden, ist ein direkter Vergleich wegen der notwendigen Placebo-Injektionen fraglich, so dass adjustierte indirekte Vergleiche als Methode der Wahl erscheinen. Insofern sieht Biogen Idec die Entscheidung für die Durchführung eines MTC durch die Erweiterung der ZVT als richtungsweisend an.</p>	<p>eines der dafür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel verwendet werden. Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indirekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die klinischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p> <p>Obwohl die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Netzwerk - Metaanalyse den Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit grundsätzlich ermöglicht (IFN β-1a in allen Applikationsformen), präsentiert der pU in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von DMF gegenüber IFN β-1a, 44 μg s. c. (Rebif) und bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β-1a) nur teilweise ab.</p> <p>Da der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht auf ein Fertigarzneimittel eingeschränkt hat, sind für den indirekten Vergleich die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber dem gewählten Wirkstoff aus</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 /	<p>In den neu eingereichten MTC-Analysen bestätigt sich der statistisch signifikante Vorteil bzgl. der schubbezogenen Endpunkte für DMF. Die Behandlung mit DMF senkt den Anteil der Patienten mit Schüben um 38 % und die jährliche Schubrate um 30 % verglichen mit IFN β-1a, 30 μg, i.m. Sowohl für die weiteren betrachteten Wirksamkeitsendpunkte (steroidbehandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (24-Wochen Bestätigung)) als auch für die Sicherheitsendpunkte ‚Gesamtrate Todesfälle‘ sowie ‚Grippeähnliche Symptome‘ zeigt sich eine Tendenz zugunsten von DMF. Für den Sicherheitsendpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund</p>	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, unabhängig von verfügbaren Applikationsformen. Insofern ist für einen vollständigen indirekten Vergleich die gesamte vorhandene Evidenz für einen Wirkstoff aufzubereiten und entsprechend der der Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Fragestellung zu bewerten. Die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers, aufgrund der Evidenzlage die Wahl auf ein Fertigarzneimittel (Rebif®, 44 μg s.c.) einzuschränken, ist nicht hinreichend.</p> <p>Die zusätzlichen Analysen beziehen sowohl IFN β-1a 30 μg i.m. als auch IFN β-1a 44 μg s.c. ein. Dadurch ist der Studienpool für den indirekten Vergleich zwar vollständig, jedoch sind Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat auch auf Basis des nachgereichten indirekten Vergleiches nicht möglich. Zum einen ist das verwendete statistische Modell weiterhin nicht geeignet. Zum anderen wurden in der Netzwerk-Meta-Analyse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, z.B. unerwünschte Ereignisse, bzw. nur unvollständig berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 8-24	<p>von Nebenwirkungen' zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen DMF und IFN β-1a, 30 μg, i.m.. Zusätzlich besteht der Vorteil der oralen Anwendung.</p> <p>Auch die gepoolte MTC-Analyse von beiden IFN β-1a Präparaten (IFN β-1a, 30 μg, i.m. und IFN β-1a, 44 μg, s.c.) bestätigt einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat. In den Ergebnissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für DMF bzgl. der schubbezogenen Endpunkte. Die Behandlung mit DMF senkt den Anteil Patienten mit Schüben um 25 % und die jährliche Schubrate um 23 % verglichen mit den gepoolten Daten der IFN β-1a. Sowohl für die weiteren betrachteten Wirksamkeitsendpunkte (steroidbehandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (24-Wochen Bestätigung)) als auch für Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sowie grippeähnliche Symptome zeigte sich eine Tendenz zugunsten von DMF. Die signifikanten Wirksamkeitsvorteile bei vergleichbarer Verträglichkeit bleiben zudem bestätigt, wenn die Studien mit unklarer Verblindung in einer Sensitivitätsanalyse herausgenommen werden (vergleiche Anhang I).</p> <p><i>Ad: Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet.</i></p> <p>Die Einwände des IQWiG wurden sorgfältig geprüft. Biogen Idec reicht eine Gegenüberstellung der vom IQWiG angeregten Auswer-</p>	<p>Daten zu diesen Endpunkten müssten dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen, da der Studienbericht der Studie MSCRG mit IFN β-1a 30 μg i. m. dem pharmazeutischen Unternehmer, als Sponsor dieser Studie und Zulassungsinhaber von IFN β-1a 30 μg i. m. (Avonex®), vorliegt. Diesem Studienbericht sind z. B. Ergebnisse zu einzelnen relevanten unerwünschten Ereignissen zu entnehmen. Darüber hinaus werden keine Analysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und lediglich unvollständige Analysen zu den Todesfällen vorgelegt. Die Informationen zu Todesfällen (1 Todesfall unter IFN β-1a), ebenfalls im Studienbericht zur Studie MSCRG enthalten, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β-1a nicht berücksichtigt.</p> <p>Der dargelegte indirekte Vergleich ist somit weiterhin als unvollständig anzusehen.</p> <p>In der Dossierbewertung wird nicht auf ein spezielles</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion zu den eigenen Analysen und Verfahren ein. Diese Auswertung bestätigt die eingereichten MTC Ergebnisse und dokumentiert darüber hinaus, dass das von Biogen Idec eingesetzte Verfahren eine exaktere Modellbetrachtung („einen besseren Fit“) erlaubt. Beide statistischen Analysen (Random-Intercept-Modell und Random-Treatment-Modell) zeigen, dass DMF in Bezug auf die Schubrate vs. ZVT einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil hat.</p> <p>Die statistische Analyse in Form eines MTC, die für die frühe Nutzenbewertung von Dimethylfumarat verwendet worden ist, basiert auf einer sog. GLMM Struktur. [8] Diese wissenschaftlich anerkannte Methode bietet den Vorteil gegenüber einer Methode nach Bucher [9], dass Daten von verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Verteilungen der Effekte gemeinsam modelliert werden können, d.h. die verfügbare Evidenz insgesamt vollständiger berücksichtigt werden kann. Das Verfahren des MTC hat sich mittlerweile international etablieren können (z.B. Lumley [10], Lu und Ades [11], Salanti [12] oder auch Sutton und Higgins [13]) und wird von verschiedenen HTA-Agenturen international verwendet und akzeptiert. [3]</p> <p>Für jeden Endpunkt wurde in der vorliegenden Analyse ein gemischtes Binomialmodell (mit festen (fixed) und zufälligen (random) Effekten) entwickelt. Die allgemeine Form dieses Random-Effekt-</p>	<p>Modell hingewiesen. Es wird lediglich dargestellt, dass eine Modellierung der Studie als zufälliger Effekt nicht adäquat ist und auf eine Publikation verwiesen, in welcher betont wird, dass die Behandlungseffekte innerhalb der Studien, also die Interaktionen zwischen Behandlung und Studie, als zufälliger Effekt modelliert werden sollen.</p> <p>Das statistische Modell, welches im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers verwendet wurde, war nicht geeignet, valide Aussagen zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Interferon beta-1a zu treffen. Die Netzwerk-Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle durchgeführt. Da in den vorgelegten Modellen der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert wurde, kann dies zu einem cross-level bias und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass Behandlungseffekte aufgrund der zu schmalen Konfidenzintervalle fälschlicherweise als statistisch signifikant eingeschätzt werden könnten. In der wissenschaftlichen Literatur wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Verwendung von generalisier-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modells wird im Folgenden dargestellt:</p> $\log P_{ij} = t_j + s_i + v_{ij} \text{ --- Random - effects}$ $y_{ij} \sim \text{binomial}(n_{ij}, p_{ij})$ <p>Während t_j für den Behandlungseffekt steht, stellt s_i den Studieneffekt und v_{ij} den Random Effekt für die Interaktion zwischen Behandlung und Studie dar.</p> <p>Die allgemeine Form des Fixed-Effekt-Modells ist im Folgenden dargestellt:</p> $\log P_{ij} = t_j + s_i \text{ --- Fixed - effects}$ <p>In diesem Modell wird die Heterogenität zwischen den Studien auf Null gesetzt (feste Behandlungseffekte), welches gleichbedeutend mit der Annahme der Homogenität der zugrunde liegenden wahren Behandlungseffekte ist.</p> <p>Biogen Idec hat ein gut etabliertes SAS-Makro (Glimmix Verfahren) verwendet, welches Schätzungen und statistische Rückschlüsse für das GLMM erlaubt. Ein GLMM ist ein statistisches Modell, wel-</p>	<p>ten linearen gemischten Modellen die Studie selbst nicht als zufälliger Effekt modelliert werden soll, sondern die Behandlungseffekte innerhalb der Studien.</p> <p>In dem neuen Modell beschreibt der pharmazeutische Unternehmer, dass sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte und die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen wurden. Gemäß dem zugehörigen Programmcode wird aber der Haupteffekt der Studie aus dem Modell herausgelassen. Folglich liegt diesem Modell die Annahme zugrunde, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind.</p> <p>Somit können die Ergebnisse aus der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht herangezogen werden, da diesen ebenfalls nicht ein verwendbares statistisches Modell sowie, wie oben ausgeführt, unvollständige Analysen zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ches das Verfahren der GLM erweitert, indem der normalverteilte Zufallseffekt im linearen Prädiktor enthalten ist. In der vorliegenden Analyse wurden die Behandlung und die Studie als Klassifikationsvariablen verwendet, wodurch der Behandlungseffekt als zufälliger Effekt angesehen wird und somit erlaubt ist, dass der Behandlungseffekt von Studie zu Studie variiert. Die zugrunde liegende Verteilung ist abhängig vom zufälligen Behandlungseffekt [14-16] und steht im Einklang mit etablierten Ansätzen für Netzwerk Meta-Analysen [11].</p> <p>Die Auswahl eines Random- oder Fixed-Effekt-Modells für einen MTC ist abhängig von eventuell vorliegender Heterogenität. Beispielsweise ist in systematischen Reviews die Annahme von festen Effekten durch die Variabilität der eingeschlossenen Studien überwiegend wenig plausibel. Um die in diesem MTC als moderate Heterogenität gewertete Variabilität in die Analyse zu integrieren, wurden die Ergebnisse mit Hilfe des Random-Effekt-Modells (random intercept) dargestellt.</p> <p>Wie von Jones et al. [14] empfohlen und vom IQWiG angemerkt, wurden im vorliegenden MTC die Modelle hinsichtlich ihrer Anpassungsgüte mit Hilfe des Akaike Informationskriteriums [17] sowie einer Residuen-Analyse der Pseudo-Likelihood-Funktion (verglei-</p>	

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																						
	<p>che auch Tab. 2 Anhang II) verglichen. Hierbei stellen kleinere Werte eine bessere Anpassungsgüte dar. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass das von Biogen Idec eingereichte Random-Effekt-Modell (random intercept) eine bessere Abbildung der tatsächlichen Daten erlaubt sowie weniger Annahmen benötigt als das vom IQWiG präferierte Random-Treatment-Modell.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der MTC-Modellierungen mit dem Biogen Idec-Ansatz (Random Intercept) vs. dem IQWiG-präferierten Ansatz (random treatment) für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Vergleich</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFN β-1a 30 μg i.m.</td> <td>0,704 (0,567 – 0,874)</td> <td>0,321 (0,152 – 0,677)</td> </tr> <tr> <td>IFN β-1a 44 μg s.c.</td> <td>0,796 (0,653 – 0,970)</td> <td>0,372 (0,177 – 0,784)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>0,526 (0,446 – 0,620)</td> <td>0,259 (0,127 – 0,528)</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #d3d3d3;">Modell-Komplexitäten</th> </tr> <tr> <td>-2 Residual Log Pseudo-Likelihood*</td> <td>23,94</td> <td>38,55</td> </tr> <tr> <td>AIC*</td> <td>39,94</td> <td>54,55</td> </tr> </tbody> </table> <p>* kleinere Werte stellen eine bessere Anpassungsgüte dar AIC: Akaike's Information Criterion; -2 Res Log Pseudo-Likelihood Werte;</p>	Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)	IFN β -1a 30 μ g i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,321 (0,152 – 0,677)	IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,372 (0,177 – 0,784)	Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,259 (0,127 – 0,528)	Modell-Komplexitäten			-2 Residual Log Pseudo-Likelihood*	23,94	38,55	AIC*	39,94	54,55	
Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)																					
IFN β -1a 30 μ g i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,321 (0,152 – 0,677)																					
IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,372 (0,177 – 0,784)																					
Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,259 (0,127 – 0,528)																					
Modell-Komplexitäten																							
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood*	23,94	38,55																					
AIC*	39,94	54,55																					

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9, Z. 25- 39 und S. 10	<p>Diese publizierte, wissenschaftlich international und von verschiedenen HTA-Agenturen anerkannte Methodik ist natürlich nicht die einzig mögliche Methode der Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche. Insofern wird gerade durch das parallele Verwenden von Random- und Fixed-Effekt-Modellen mit der Gegenüberstellung der möglichst konsistenten Ergebnisse eine Forderung des IQWiG Methodenpapiers [18] (Version 4.1., S. 143, letzter Absatz) erfüllt.</p> <p>Beide Modellverfahren zur Durchführung des MTC (Random-Intercept-Modell und Random-Treatment-Modell) zeigen, dass DMF die Schubrate vs. ZVT signifikant reduziert.</p> <p><i>Ad: Die drei grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.</i></p> <p>Die drei grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – sind aus Sicht von Biogen Idec wie auch des IQWiG von herausragender Wichtigkeit. Diese Kriterien müssen erfüllt sein, um die Studien in einem MTC</p>	<p>Diese neuen Analysen können nicht herangezogen werden, da diese nicht für die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen, sondern lediglich für die Netzwerke, in denen IFN β-1a 44 μg s.c. und IFN β-1a 30 μg i.m. getrennt eingehen.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30, Z. 28-32	zusammenfassen und DMF mit der ZVT vergleichen zu können. Dabei muss auch immer die Frage der klinischen Heterogenität der Studienpopulationen zusätzlich zu der Frage der statistischen Heterogenität adressiert werden. Die hohe Variabilität des Krankheitsbildes bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose setzt dem nachvollziehbaren Streben nach einer homogenen Patientenpopulation über viele Studien hinweg starke natürliche Grenzen. Biogen Idec adressiert im Folgenden mit neuen und zusätzlichen Daten, warum eine ausreichende (moderate) Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz gegeben sind.	
S. 30, Z. 33-38	Ähnlichkeit <i>Das IQWiG stellt fest, dass in die Studien mit DMF (DEFINE und CONFIRM) auch bereits vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, während im Großteil der Studien zu IFN β und GA vorbehandelte Patienten ausgeschlossen waren. Ebenso kritisiert das</i>	Die zusätzlichen Analysen zur Ähnlichkeit liegen nur auf Basis des Netzwerk Meta-Analyse Modells vor, welches ursprünglich im Dossier eingereicht wurde. Dieses stellt, wie weiter oben erläutert, kein adäquates statistisches Modell dar. Die Analysen können somit nicht herangezogen werden.
S. 31, Z. 4-20	<i>IQWiG, dass die Krankheitsdauer zu Studienbeginn in relevanter Art und Weise unterschiedlich sei.</i> <i>Das IQWiG stellt weiter fest, dass durch die unterschiedlich angewandten Diagnosekriterien in den Studien, die in den indirekten</i>	In der im Dossier vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse wurden die grundlegenden Annahmen hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hin-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vergleich eingeschlossen wurden, Unterschiede in der Krankheits-schwere möglich seien.</i></p> <p>Weitere Kritikpunkte adressieren die Anzahl Schübe und den vermeintlich unterschiedlichen EDSS-Wert zu Studienbeginn, welcher auf eine vermeintliche unterschiedliche Krankheitschwere bzw. unterschiedliche Krankheitsverläufe schließen lasse.</p> <p>Interessant ist, dass aus den gleichen Fakten andere HTA-Agenturen eine gegenteilige Schlussfolgerung gezogen haben: So stellte unter anderem das NICE fest, dass in den MTC alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat einbezogen wurden, dass diese Studien für die betrachtete Patientenpopulation insgesamt als repräsentativ angesehen werden könne, dass ein nur moderates Level an Heterogenität festzustellen und dass die Verwendung des biometrischen Verfahrens (Modells) angemessen sei. [19] Die vom IQWiG als Beleg der fehlenden Ähnlichkeit angeführte Varianz von 1,3 bis zu 2,4 Schüben ‚im letzten Jahr‘ vor Studie stellte in der Subgruppenanalyse der DMF Studien DEFINE und CONFIRM keinen Effektmodifikator dar. Ebenso ist in der Sensitivitätsanalyse des MTC mit dem Ausschluss einzelner Studien sowie in der Analyse von Kovariaten kein Einfluss der Schubrate vor Studienbeginn auf das Ergebnis nachweisbar gewesen. Alle Ergebnisse der Baseline-Kovariaten</p>	<p>weg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Diese Unterschiede sprechen gegen eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien.</p> <p>So wurden zum einen Studien eingeschlossen, die vorbehandelte MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM) untersuchten als auch Studien die IFN β und/oder Glatirameracetat – naive Patienten umfassten (BECOME, BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN, MSCRG, PRISMS</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind zusammen mit den Auswertungsstatistiken im Anhang II dargestellt.</p> <p>Zugleich sollte bei den vom IQWiG angemerkten Unterschieden der EDSS-Werte bei Studienbeginn (Minimum 1,9 zu Maximum 3,2) aufgrund der bekannten hohen Interrater-Variabilität von mehr als einem EDSS-Punkt in ca. 40% der analysierten Fälle [20-22] ein mittlerer Unterschied von 1,3 Skaleneinheiten nicht zu hoch bewertet werden, weil er in der Analyse der Kovarianz keine Rolle spielt (siehe Anhang II). Nach Ansicht anderer HTA-Agenturen kann nicht auf Nicht-Vergleichbarkeit der Patientenpopulation geschlossen werden.</p> <p>Auch das Argument bzgl. der Krankheitsverläufe (Krankheitsdauern vor Studienbeginn) zwischen den vom IQWiG wegen des „vermuteten leichteren“ Krankheitsverlaufs herausgehobenen Studien INCOMIN und MSCRG versus IFNB MS kann nicht recht nachvollzogen werden, da sich diese Kriterien nicht signifikant voneinander unterscheiden (CAVE: Bei einem Teil der Studien sind nur Standardfehler statt Standardabweichungen angegeben, welches den Eindruck eines größeren Unterschieds erzeugt). Zudem wird die Studie INCOMIN ohne Einfluss auf das Ergebnis in einer Sensitivitätsbetrachtung ausgeschlossen/getestet, und MSCRG Ergebnisse werden nur inkludiert, um die gepoolten Daten der In-</p>	<p>und REGARD). Die herangezogenen Studien unterschieden sich weiterhin hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %), - der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe), - der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre). - der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2). - des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. „Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>terferone zu vergleichen. Auch führt die Betrachtung der Kovariablen ‚Erkrankungsdauer‘ zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse (siehe Anhang II).</p> <p>Auch in einem 2014 publizierten Cochrane Review [23] wurden Studien metaanalytisch zusammengefasst, in denen die mittlere Krankheitsdauer der Patienten zu Studienbeginn zwischen 0,9 Jahren und 6,55 Jahren variierte. Insgesamt sind die moderaten Unterschiede in den betrachteten Studien offensichtlich. Die Cochrane Arbeitsgruppe zieht daraus wie andere HTA-Agenturen (z.B. NICE, SMC, TLV) trotzdem den Schluss einer möglichen gemeinsamen Betrachtung bei bestehender moderater Heterogenität.</p>	<p>INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“</p> <p>In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Statistische Bewertung der Heterogenität</p> <p>Für alle Studien wurden paarweise für alle Ergebnisse Homogenitätstests durchgeführt (vgl. Anhang II). Die am häufigsten verwendeten statistischen Maße sind Cochran's Q und I^2. Eine Überprüfung der Heterogenität findet sowohl auf Basis von Tests mit nicht validierten Grenzwerten (z.B. $I^2 < 60\%$) als auch auf Basis von Sensitivitätsanalysen und klinischen Einschätzungen statt. Insgesamt komplizierend ist die niedrige Anzahl auswertbarer vergleichender Studien, die die Anforderungen an eine Homogenität erhöhen.</p> <p><i>Jährliche Schubrate</i></p> <p>Nachfolgend sowie detaillierter im Anhang II sind die Ergebnisse des Heterogenitätstests für die jährliche Schubrate dargestellt. Eine erhebliche Heterogenität zeigen die hier nicht relevanten Paarvergleiche von IFN β-1a, 30 μg i.m. vs. IFN β-1b, 250 μg</p>	<p>Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>Zudem wurden zur Überprüfung der Homogenität nicht alle paarweisen Meta-Analysen des relevanten Netzwerks herangezogen, sondern mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren geprüft. Auf Basis der Nicht-Signifikanz potenzieller Effektmodifikatoren lässt sich nicht auf Homogenität schließen. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Homogenität nicht adäquat.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p>($I^2=76,90\%$) und von GA 20 mg vs. Placebo ($I^2=84,10\%$).</p> <p>Tabelle 3: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘</p> <table border="1" data-bbox="286 646 1198 1374"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Paarweiser Vergleich</th> <th>Direkter Vergleich</th> <th>MTC Ergebnisse</th> <th>I^2 Wert*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CONFIRM</td> <td rowspan="2">DMF 240 mg versus Placebo</td> <td>0,594 (0,472 – 0,745)</td> <td rowspan="2">0,547 (0,467 – 0,641)</td> <td rowspan="2">0,00%</td> </tr> <tr> <td>DEFINE</td> <td>0,507 (0,406 – 0,630)</td> </tr> <tr> <td>Calabrese 2011</td> <td rowspan="3">IFN β-1a 30 μg i.m. versus IFN β-1a 44 μg s.c.</td> <td>1,263 (0,818 – 1,960)</td> <td rowspan="3">1,109 (0,909 – 1,353)</td> <td rowspan="3">17,70%</td> </tr> <tr> <td>EVIDENCE</td> <td>1,184 (0,957 – 1,465)</td> </tr> <tr> <td>Etemadifar 2006</td> <td>0,864 (0,595 – 1,250)</td> </tr> <tr> <td>INCOMIN</td> <td rowspan="2">IFN β-1a 30 μg i.m. versus IFN β-1b 250 μg s.c.</td> <td>1,400 (1,106 – 1,768)</td> <td rowspan="2">1,134 (0,719 – 1,790)</td> <td rowspan="2">76,90%</td> </tr> <tr> <td>Etemadifar 2006</td> <td>0,877 (0,603 – 1,271)</td> </tr> <tr> <td>Bornstein 1987</td> <td rowspan="3">GA 20 mg versus Placebo</td> <td>0,245 (0,132 – 0,431)</td> <td rowspan="3">0,569 (0,376 – 0,859)</td> <td rowspan="3">84,10%</td> </tr> <tr> <td>CONFIRM</td> <td>0,758 (0,614 – 0,934)</td> </tr> <tr> <td>Copolymer 1</td> <td>0,702 (0,568 –</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I^2 Wert*	CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,594 (0,472 – 0,745)	0,547 (0,467 – 0,641)	0,00%	DEFINE	0,507 (0,406 – 0,630)	Calabrese 2011	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	1,263 (0,818 – 1,960)	1,109 (0,909 – 1,353)	17,70%	EVIDENCE	1,184 (0,957 – 1,465)	Etemadifar 2006	0,864 (0,595 – 1,250)	INCOMIN	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	1,400 (1,106 – 1,768)	1,134 (0,719 – 1,790)	76,90%	Etemadifar 2006	0,877 (0,603 – 1,271)	Bornstein 1987	GA 20 mg versus Placebo	0,245 (0,132 – 0,431)	0,569 (0,376 – 0,859)	84,10%	CONFIRM	0,758 (0,614 – 0,934)	Copolymer 1	0,702 (0,568 –	
Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I^2 Wert*																																			
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,594 (0,472 – 0,745)	0,547 (0,467 – 0,641)	0,00%																																			
DEFINE		0,507 (0,406 – 0,630)																																					
Calabrese 2011	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	1,263 (0,818 – 1,960)	1,109 (0,909 – 1,353)	17,70%																																			
EVIDENCE		1,184 (0,957 – 1,465)																																					
Etemadifar 2006		0,864 (0,595 – 1,250)																																					
INCOMIN	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	1,400 (1,106 – 1,768)	1,134 (0,719 – 1,790)	76,90%																																			
Etemadifar 2006		0,877 (0,603 – 1,271)																																					
Bornstein 1987	GA 20 mg versus Placebo	0,245 (0,132 – 0,431)	0,569 (0,376 – 0,859)	84,10%																																			
CONFIRM		0,758 (0,614 – 0,934)																																					
Copolymer 1		0,702 (0,568 –																																					

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="286 526 1198 699"> <tr> <td></td> <td></td> <td>0,867)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Calabrese 2011</td> <td rowspan="2">IFN β-1a 44 µg s.c. versus GA 20 mg</td> <td>0,784 (0,506 – 1,208)</td> <td rowspan="2">0,966 (0,762 – 1,224)</td> <td rowspan="2">22,80%</td> </tr> <tr> <td>REGARD</td> <td>1,036 (0,846 – 1,269)</td> </tr> </table> <p data-bbox="302 710 1187 805">*I² >60 % deutet auf erhebliche Heterogenität im paarweisen Vergleich hin DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; I²: Schätzung der Heterogenität; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz</p> <p data-bbox="273 917 1232 1204">In den Sensitivitätsanalysen werden die INCOMIN Studie (Endpunkterheber nicht verblindet), die Calabrese-Studie (Endpunkterheber nicht verblindet) und die Bornstein-Studie ausgeschlossen (ältere Studie mit nur jeweils 25 Patienten pro Arm). Die Ergebnisse zeigen, dass das Ausschließen der Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des MTC hat – und diese sehr stabil signifikant bessere Daten zur jährlichen Schubrate für die Tecfidera-Behandlung zeigen (vgl. Anhang II).</p> <p data-bbox="273 1284 593 1316"><i>Krankheitsprogression</i></p> <p data-bbox="273 1332 1232 1364">Für den Endpunkt Krankheitsprogression nach 3 Monaten zeigt die</p>			0,867)			Calabrese 2011	IFN β-1a 44 µg s.c. versus GA 20 mg	0,784 (0,506 – 1,208)	0,966 (0,762 – 1,224)	22,80%	REGARD	1,036 (0,846 – 1,269)	
		0,867)												
Calabrese 2011	IFN β-1a 44 µg s.c. versus GA 20 mg	0,784 (0,506 – 1,208)	0,966 (0,762 – 1,224)	22,80%										
REGARD		1,036 (0,846 – 1,269)												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Z. 12- 15 und S. 10, Z. 15- 21	<p>statistische Überprüfung für keinen Paarvergleich Heterogenität ($I^2=0,0\%$), so dass alle Studien in den MTC eingeschlossen wurden.</p> <p>Für den Endpunkt Krankheitsprogression nach 6 Monaten konnte die Heterogenität nur für den Vergleich Dimethylfumarat 240 mg und Placebo überprüft werden. Die statistische Überprüfung der CONFIRM und DEFINE Studie zeigt keine Heterogenität ($I^2=0,0\%$), sodass beide Studien in den MTC aufgenommen wurden.</p> <p><i>Patienten mit Schub</i></p> <p>Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem Schub nach 24 Monaten wurde in den Paarvergleichen eine moderate Heterogenität festgestellt (GA 20 mg vs. IFN β-1b 250 mg: $I^2=60,1\%$).</p> <p>Die Ergebnisse werden detailliert in Anhang II dargestellt.</p> <p>Die numerische Darstellung der nur vereinzelt moderaten Heterogenität aus den paarweisen Vergleichen steht aus Sicht von Biogen Idec einer differenzierten gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht entgegen – und wurde auch von anderen HTA-Agenturen (z.B. NICE, SMC, TLV) und der Cochrane Collaboration entsprechend vorgenommen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsistenzprüfung</p> <p>Die durchgeführten Konsistenzprüfungen für den direkten, indirekten und den MTC für alle relevanten Endpunkte erfolgen nach den Modellen von Higgins et al. und Dias et al. [24; 25], in dem die „design-bedingte“ Inkonsistenz mithilfe des Inkonsistenz Faktors (w) dargestellt und auf Signifikanz getestet wird. Ein Wert von w nahe Null deutet auf Konsistenz zwischen den direkten und indirekten Vergleichsergebnissen hin und wird als signifikant angesehen, wenn $p < 0,05$ ist. Die Ergebnisse aller Detailanalysen (vergleiche Anhang II) zeigen keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den direkten und indirekten Schätzungen. Dies unterstreicht die Ansicht von Biogen Idec, dass die in den indirekten Vergleich eingeflossene Evidenz gegenüber der direkten Studienevidenz als konsistent angesehen werden kann, und dass der MTC als reliabel für alle betrachteten Ergebnisse angesehen werden kann.</p> <p>Biogen Idec ist überzeugt, dass der Nachweis des Zusatznutzens für Dimethylfumarat über den vorgelegten, verbesserten MTC bei aktueller Studienlage eine geeignete Methode ist, weil relevante Aussagen auf der Basis dieser Vergleiche getroffen werden können (vergl. auch DIMDI HTA-Bericht Schöttker et al. [3])</p>	<p>Die Überprüfung der Konsistenzannahme wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ohne Nennung von Kriterien für eine Verletzung der Konsistenzannahme und zudem nur für zwei ausgewählte Vergleiche durchgeführt. Die Schätzer aus der Netzwerk-Meta-Analyse und aus dem entsprechenden direkten Vergleich wurden qualitativ gegenübergestellt. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Konsistenz nicht adäquat und unvollständig.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei mehreren bereits vorhandenen Therapieoptionen in verschiedenen Dosierungen (vgl. auch G-BA Alternativen der ZVT) erlaubt ein adjustierter indirekter Vergleich mittels MTC den Einschluss aller zur Verfügung stehender RCT – und damit eine Erweiterung über den paarweisen Vergleich hinaus. [3]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Volle Akzeptanz des verwendeten MTC, sowie deren zusätzlichen Analysen, die mit dieser Stellungnahme eingereicht werden, für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat.</p>	<p>Für die Untersuchung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber IFN β-1a (beide Darreichungsformen) können die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht verwendet werden, da als Netzwerk Meta-Analyse Modell das ursprünglich im Dossier eingereichte Modell verwendet wurde. Wie bereits erläutert, ist dieses statistische Modell nicht adäquat.</p>
<p>S. 16 / Z. 21- 31</p> <p>S. 17 / 23-32</p>	<p><i>„Der pU führte die geforderte Suche nach DMF in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.“</i></p> <p><i>„Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu DMF, der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β-1a sowie zu den Wirkstoffen IFN β-1b und GA durchgeführt. Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.“</i></p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Eine erneute Studienregistersuche im Zeitraum vom 07.08.2014 bis zum 12.08.2014 in den Datenbanken EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal und PharmNet.Bund nach DMF hat sowohl für den direkten Vergleich als auch für den indirekten Vergleich keine weiteren als die bisher einbezogenen und im Dossier dokumentierten Studien identifiziert (Anhang III). Insbesondere die vom IQWiG festgestellte Diskrepanz in der Trefferzahl der Studienregistersuche im ICTRP Search Portal ist hauptsächlich auf eine technische Umstellung von Version 3.2 auf Version 3.3 der Datenbank am 07. Februar 2014 zurückzuführen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Volle Akzeptanz der Vollständigkeit der Suchergebnisse für den direkten und indirekten Vergleich und somit Feststellung der Verwendung des vollständigen Studienpools für die vorgelegte MTC Analyse für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dimethylfumarat.</p>	

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 / Z. 11 – 15	<i>„Es liegt eine leichte Überschätzung bei Dimethylfumarat für die Folgejahre vor, da die notwendige Anzahl der Leistungen im ersten Jahr der Berechnung zugrunde gelegt wurde, die Leistungen aber im ersten Jahr häufiger angezeigt sind als in den Folgejahren. Zudem ist ein Blutbild in der Fachinformation von Rebif für die zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β-1a nicht zwingend angezeigt.“</i>	
S. 37 / Z. 16 – 19	<i>„Die Kosten für fiebersenkende Analgetika sind plausibel, aber keine zwingende GKV-Zusatzleistung, da die deutsche Leitlinie auch die Gabe von Paracetamol empfiehlt. Wird Paracetamol berücksichtigt, fallen hier keine Kosten für die GKV an, da es sich bei Paracetamol um ein OTC-Präparat handelt.“</i>	
S. 37 / Z. 28 - 31	<i>„Bei der Kostendarstellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN β-1a dargestellt. Eine Darstellung der Kosten für das Präparat Avonex mit demselben Wirkstoff fehlt.“</i>	
	<p>Anmerkung: Nach Bereinigung der vom IQWiG angesprochenen Kostenaspekte und unter Anwendung der aktuellen Preis- und Rabattangaben ergeben sich für die Erhaltungsdosierungen von DMF 26.727 €, für</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2014).</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IFN β-1a, 44 μg, s.c. 21.886 € bis 22.571 € und für IFN β-1a, 30 μg, i.m. 19.666 € bis 21.051 € Jahrestherapiekosten für die GKV. Eine ausführliche Herleitung der Jahrestherapiekosten findet sich im beigefügten Anhang IV.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Volle Akzeptanz der neu berechneten und aktualisierten Jahrestherapiekosten für DMF, IFN β-1a, 44 μg, s.c. und IFN β-1a, 30 μg, i.m..</p>	<p>Für die Berechnung der Kosten wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl von Injektionen und Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen jeweils empfohlenen Behandlungsschemata als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p> <p>Zu Dimethylfumarat (Tecfidera®): Nach Angaben der Fachinformation ist zwei Mal täglich eine Dosierung von 240 mg empfohlen, daher sind jährlich 730 Tabletten erforderlich. Folglich wurden bei der Kostenberechnung auch nur Tabletten mit einer Wirkstärke von 240 mg berücksichtigt. Die Anfangsdosierung während der ersten sieben Tage von zwei Mal täglich 120 mg blieb bei der Darstellung der Kosten der Arzneimittel unberücksichtigt.</p> <p>Zu IFN β-1a: (hier Avonex®): Nach den Angaben der Fachinformation erfolgen die Injektionen einmal wöchentlich, daher sind jährlich 52 Injektionen erforderlich.</p> <p>Zu IFN β-1b: (hier Extavia®): Nach den Angaben der</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fachinformation erfolgt die Injektion an jedem zweiten Tag, daher sind jährlich 182,5 Injektionen erforderlich.</p> <p>Zu Glatirameracetat (Copaxone®): Nach Angaben der Fachinformation tägliche Injektionen, daher sind jährlich 365 Injektionen erforderlich.</p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.</p> <p>Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die</p>

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei TFN, Glatirameracetat, IFN β -1a und IFN β -1b vergleichbar sind und deshalb bei der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.

Anhang I

zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a 30 μ g, i.m. und der gepoolten Analyse der IFN β -1a (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.)

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2. Ergebnisse des indirekten Vergleichs.....	7
2.1. Anteil Patienten mit Schüben – indirekte Vergleiche aus RCT.....	7
2.2. Jährliche Schubrate – indirekte Vergleiche aus RCT.....	8
2.3. Steroidbehandelte Schübe – indirekte Vergleiche aus RCT.....	9
2.4. Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	10
2.5. Gesamtrate Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT.....	11
2.6. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.....	12
2.7. Grippeähnliche Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT.....	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der MTC Ergebnisse für DMF BID vs. IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie der gepoolten Analyse (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.).....	6
Tabelle 2: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schüben‘.....	7
Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schüben‘.....	7
Tabelle 4: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘.....	8
Tabelle 5: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘.....	8
Tabelle 6: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Steroidbehandelte Schübe‘.....	9
Tabelle 7: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Steroidbehandelte Schübe‘.....	9
Tabelle 8: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Behinderungsprogression mittels EDSS‘.....	10
Tabelle 9: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)‘.....	10
Tabelle 10: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Gesamtrate Todesfälle‘.....	11
Tabelle 11: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 30 μ g, i.m. für den Endpunkt ‚Gesamtrate Todesfälle‘.....	11
Tabelle 12: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘.....	12
Tabelle 13: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘.....	12
Tabelle 14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Grippeähnliche Symptome‘.....	13
Tabelle 15: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Grippeähnliche Symptome‘.....	13

1. Zusammenfassung

In das Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich wurden 2 RCT zu DMF und 12 RCT zu IFN und GA eingeschlossen. Der relevante Studienpool, der zur Analyse der Ergebnisse von DMF versus IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie der gepoolten Analyse (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) in die Netzwerkanalyse einbezogen worden ist, ist identisch mit dem bereits im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Tecfidera[®] dargestellten Studienpool. Die eingeschlossenen Studien waren bzgl. Studiendesign, beobachteter Endpunkte und statistischer Methoden sowie Patientencharakteristika vergleichbar.

Für DMF zeigten sich verglichen mit der Firstlinetherapie IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie der gepoolten Analyse (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) folgende Ergebnisse:

Schubbezogene Endpunkte:

- Anteil Patienten mit Schüben
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant den Anteil an Patienten mit Schüben um 38% im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Risk Ratio: 0,620 (95%-KI: 0,481-0,800; $p < 0,05$)).
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant den Anteil an Patienten mit Schüben um 25% im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Rate Ratio: 0,748 (95%-KI: 0,618-0,906; $p < 0,05$)).
- Jährliche Schubrate
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant die jährliche Schubrate um 30% im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Rate Ratio: 0,704; 95%-KI: 0,567-0,874; $p < 0,05$).
 - Die Behandlung mit DMF BID reduzierte statistisch signifikant die jährliche Schubrate um 23% im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Rate Ratio: 0,769; 95%-KI: 0,634-0,932; $p < 0,05$).
- Steroidbehandelte Schübe
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Rate Ratio: 0,578; 95%-KI: 0,260-1,282; $p > 0,05$).
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Rate Ratio: 0,866; 95%-KI: 0,531-1,413; $p > 0,05$).

Behinderungsprogression:

- Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Risk Ratio: 0,931; 95%-KI: 0,354-2,449; $p > 0,05$).
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“

Anhang I zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Risk Ratio: 0,820; 95%-KI: 0,437-1,537; $p>0,05$).

Mortalität:

- Gesamtrate Todesfälle
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ bei insgesamt geringer Anzahl der Ereignisse eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Risk Ratio: 0,934; 95%-KI: 0,075-11,593; $p>0,05$).

Nebenwirkungen:

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zuungunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Risk Ratio: 1,037; 95%-KI: 0,406-2,651; $p>0,05$).
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Risk Ratio: 0,903; 95%-KI: 0,420-1,941; $p>0,05$).
- Grippeähnliche Symptome
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Risk Ratio: 0,496; 95%-KI: 0,176-1,398; $p>0,05$).
 - Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.) (Risk Ratio: 0,521; 95%-KI: 0,185-1,469; $p>0,05$).
- Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte, für die die Ergebnisse aus den DMF-Studien vorliegen, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, da keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a, 30 μ g, i.m. den eingeschlossenen Studienpublikationen entnommen werden konnten. Zu diesen gehören:

- Zeit bis zum Auftreten eines Schubes
- Behinderungsprogression mittels MSFC
- Zeit bis zum Auftreten einer Behinderungsprogression
- MS-bezogene Hospitalisierungen
- Lebensqualität mittels SF-36
- Lebensqualität mittels EQ-5D
- Lebensqualität mittels VAS
- Gesamtrate UE
- Infektionen
- Flush
- Gastrointestinale Ereignisse

Die entsprechenden Konsistenz- und Homogenitätsanalysen je Endpunkt wurden entsprechend der Einwände vom IQWiG angepasst und aufbereitet. Die Ergebnisse finden sich in Anhang II.

Tabelle 1: Zusammenfassung der MTC Ergebnisse für DMF BID vs. IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie der gepoolten Analyse (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.)

Endpunkt	DMF BID vs. IFN β-1a, 30 μg, i.m.; Effektschätzer [95% -KI]; p-Wert	DMF BID vs. IFN β-1a, gepoolt (30 μg, i.m. / 44 μg, s.c.) Effektschätzer [95% -KI]; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte		
Anteil Patienten mit Schüben	Rate Ratio: 0,620 [0,481-0,800]; p<0,05	Rate Ratio: 0,748 [0,618 – 0,906]; p<0,05
Jährliche Schubrate	Rate Ratio: 0,704 [0,567-0,874]; p<0,05	Rate Ratio: 0,769 [0,634 – 0,932]; p<0,05
Steroidbehandelte Schübe	Rate Ratio: 0,578 [0,260-1,282]; p>0,05	Rate Ratio: 0,866 [0,531 – 1,413]; p>0,05
Behinderungsprogression		
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	Risk Ratio: 0,931 [0,354-2,449]; p>0,05	Risk Ratio: 0,820 [0,437 – 1,537]; p>0,05
Mortalität:		
Gesamtrate Todesfälle	Risk Ratio: 0,934 [0,075-11,593]; p>0,05	
Nebenwirkungen		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Risk Ratio: 1,037 [0,406-2,651]; p>0,05	Risk Ratio: 0,903 [0,420 – 1,941]
Reaktionen an der Injektionsstelle	Aufgrund der oralen Applikation wurde kein Vergleich bzgl. Injektionsreaktionen durchgeführt, da erwartungsgemäß unter DMF keine auftraten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch das Vermeiden der Reaktionen an der Injektionsstelle - neben der fehlenden Notwendigkeit, mehrmals wöchentlich Selbstinjektionen über einen längeren Zeitraum durchzuführen - einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.	
Grippeähnliche Symptome	Risk Ratio: 0,496 [0,176-1,398]; p>0,05	Risk Ratio: 0,521 [0,185 – 1,469]; p>0,05

p<0,05: signifikanter p-Wert; p>0,05: nicht signifikanter p-Wert

2. Ergebnisse des indirekten Vergleichs

2.1. Anteil Patienten mit Schüben – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 2: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schüben‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
2	BECOME BEYOND					• •	• •	
2	Bornstein Copolymer 1 MS						• •	• •
1	Etemadifar			•	•	•		
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 3: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schüben‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Risk Ratio	0,620	0,481 – 0,800	Ja
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,748	0,618 – 0,906	Ja

Im indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“ eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie in der gepoolten Analyse der IFN β -1a. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

2.2. Jährliche Schubrate – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
2	BECOME BEYOND					• •	• •	
2	Bornstein Copolymer 1 MS						• •	• •
1	Calabrese			•	•		•	
1	Etemadifar			•	•	•		
1	EVIDENCE			•	•			
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 5: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Annualized Relapse Rate Ratio	0,704	0,567 – 0,874	Ja
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,769	0,634 – 0,932	Ja

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ eine Überlegenheit von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie in der gepoolten Analyse der IFN β -1a. Das Ergebnis war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zudem ist

die Feststellung eines Schubes nicht nur für die vorgelegten Studien relevant sondern würde im klinischen Alltag genauso erhoben.

2.3. Steroidbehandelte Schübe – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 6: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Steroidbehandelte Schübe‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	EVIDENCE			•	•			
1	INCOMIN				•	•		
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 7: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Steroidbehandelte Schübe‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Rate Ratio	0,578	0,260 – 1,282	nein
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,866	0,531 – 1,413	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Steroidbehandelte Schübe“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie in der gepoolten Analyse der IFN β -1a.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Häufigkeit, mit der ein Schub aufgrund seiner Schwere mit Steroiden behandelt werden muss, ist auch im klinischen Alltag relevant.

2.4. Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 8: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Behinderungsprogression mittels EDSS‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BECOME					•	•	
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 9: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Risk Ratio	0,931	0,354 – 2,449	nein
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,820	0,437 – 1,537	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie in der gepoolten Analyse der IFN β -1a.

Die Ergebnisse scheinen aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der EDSS ist auch in Deutschland ein gebräuchliches Maß zur Angabe des Schweregrades der Behinderung bei MS-Patienten und wird im klinischen Alltag routinemäßig erhoben.

2.5. Gesamtrate Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 10: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Gesamtrate Todesfälle‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	PRISMS		•	•				•

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 11: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von DMF BID vs. IFN β -1a, 30 μ g, i.m. für den Endpunkt ‚Gesamtrate Todesfälle‘

Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
Risk Ratio	0,934	0,075 – 11,593	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtrate Todesfälle“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m.

2.6. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 12: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 13: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Risk Ratio	1,037	0,406 – 2,651	nein
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,903	0,420 – 1,941	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine Tendenz zuungunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m.. Im Vergleich zu der gepoolten Analyse ergibt sich eine Tendenz zugunsten von DMF.

Die Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

2.7. Grippeähnliche Symptome – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien für den indirekten Vergleich und den Endpunkt ‚Grippeähnliche Symptome‘

Anzahl Studien	Referenzen Studien	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s.c.	IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	IFN β -1b, 250 μ g, s.c.	GA	Placebo
1	109MS301	•						•
1	109MS302	•					•	•
1	BEYOND					•	•	
1	EVIDENCE			•	•			
1	IFNB MS					•		•
1	INCOMIN				•	•		
1	MSCRG				•			•
1	PRISMS		•	•				•
1	REGARD			•			•	

Ergebnisse zu den Effekten

Tabelle 15: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt ‚Grippeähnliche Symptome‘

DMF versus	Effektmaß	Effektschätzer	95%-Konfidenzintervall	Ergebnis statistisch signifikant
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Risk Ratio	0,496	0,176 – 1,398	nein
IFN β -1a, gepoolt (30 μ g, i.m. / 44 μ g, s.c.)		0,521	0,185 – 1,469	nein

Im indirekten Vergleich zeigte sich hinsichtlich des Endpunkts „Grippeähnliche Symptome“ eine Tendenz zugunsten von DMF im Vergleich zu IFN β -1a, 30 μ g, i.m. sowie in der gepoolten Analyse der IFN β -1a.

Diese Ergebnisse sind aufgrund der mit dem MS-Register vergleichbaren Patientenpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Anhang II

zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Ergänzende Analysen zur MTC

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

Inhaltsverzeichnis

1. Zusätzliche Analysen zum statistischen Modell	4
2. Zusätzliche Analysen zur Homogenität.....	6
3. Zusätzliche Analysen zur Konsistenz	8
4. Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Modell-Komplexitäten zwischen einem MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor.....	4
Tabelle 2: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘	4
Tabelle 3: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ für die gepoolte Analyse	4
Tabelle 4: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 3 Monaten‘	5
Tabelle 5: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 6 Monaten‘	5
Tabelle 6: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schub nach 24 Monaten‘	5
Tabelle 7: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Therapieabbruch aufgrund von UE‘	6
Tabelle 8: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘	6
Tabelle 9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Verblindung zum Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘	6
Tabelle 10: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ nach Ausschluss der Studie Bornstein 1987.....	6
Tabelle 11: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 3 Monaten‘	7
Tabelle 12: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 6 Monaten‘	7
Tabelle 13: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit einem Schub nach 24 Monaten‘	7
Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH	2

Tabelle 14: Heterogenitätsanalyse der Paarvergleiche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	7
Tabelle 15: Heterogenitätsanalyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Schwere Unerwünschte Ereignisse‘	7
Tabelle 16: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘	8
Tabelle 17: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 3 Monaten‘	9
Tabelle 18: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 6 Monaten‘	9
Tabelle 19: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Anteil der Patienten mit Schub nach 24 Monaten‘	10
Tabelle 20: Konsistenz-Test Studien für den Endpunkt ‚Schwere unerwünschte Ereignisse‘	11
Tabelle 21: Nicht-adjustierte versus adjustierte MTC Ergebnisse für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ für alle Kovariate	13
Tabelle 22: Nicht-adjustierte versus adjustierte MTC Ergebnisse für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression nach 3 Monaten‘ für alle Kovariate	14

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der Kovarianzanalyse für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘	12
Abbildung 2: Zusammenfassung der Kovarianzanalyse für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression nach 3 Monaten‘	12

1. Zusätzliche Analysen zum statistischen Modell

Tabelle 1: Vergleich der Modell-Komplexitäten zwischen einem MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor

Endpunkt	Art der Analyse	AIC (kleiner ist besser)	-2 Residual Log Likelihood
Jährliche Schubrate	MTC als Random-Effekt-Modell	39,94	23,94
	MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor	54,55	38,55
Krankheitsprogression nach 3 Monaten	MTC als Random-Effekt-Modell	20,26	6,26
	MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor	23,75	9,75
Krankheitsprogression nach 6 Monaten	MTC als Random-Effekt-Modell	27,67	13,67
	MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor	26,20	12,20
Anteil Patienten mit Schub nach 24 Monaten	MTC als Random-Effekt-Modell	24,45	8,45
	MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor	35,14	19,14

dargestellt als AIC: Akaike's Information Criterion; -2 Res Log Pseudo-Likelihood Werte;

Tabelle 2: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)
IFN β -1a 30 μ g i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,321 (0,152 – 0,677)
IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,372 (0,177 – 0,784)
Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,259 (0,127 – 0,528)
Modell-Komplexitäten		
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	23,94	38,55
AIC (kleiner ist besser)	39,94	54,55

AIC: Akaike's Information Criterion; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; μ g: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 3: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ für die gepoolte Analyse

Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)
IFN β -1a gepoolt	0,769 (0,634 – 0,932)	0,350 (0,165 – 0,741)
Placebo	0,526 (0,446 – 0,621)	0,259 (0,124 – 0,542)
Modell-Komplexitäten		
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	23,94	33,71
AIC (kleiner ist besser)	39,94	45,71

AIC: Akaike's Information Criterion; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; μ g: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®]
durch Biogen Idec GmbH

4

Tabelle 4: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 3 Monaten‘

Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)
IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,905 (0,486 – 1,686)	0,486 (0,189 – 1,254)
Placebo	0,659 (0,453 – 0,959)	0,490 (0,255 – 0,944)
Modell-Komplexitäten		
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	6,26	9,75
AIC (kleiner ist besser)	20,26	23,75

AIC: Akaike's Information Criterion; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; μ g: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 5: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 6 Monaten‘

Vergleich*	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)
IFN β -1a 30 μ g i.m.	0,931 (0,354 – 2,449)	0,329 (0,122 – 0,886)
IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,661 (0,187 – 2,335)	0,731 (0,22 – 2,433)
Placebo	0,679 (0,360 – 1,278)	0,487 (0,198 – 1,197)
Modell-Komplexitäten		
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	13,67	12,20
AIC (kleiner ist besser)	27,67	26,20

AIC: Akaike's Information Criterion; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; μ g: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 6: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit Schub nach 24 Monaten‘

Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell (Biogen Idec)	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor (IQWiG)
IFN β -1a 30 μ g i.m.	0,620 (0,481 – 0,800)	0,443 (0,241 – 0,812)
IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,791 (0,646 – 0,968)	0,534 (0,289 – 0,985)
Placebo	0,619 (0,523 – 0,732)	0,424 (0,25 – 0,721)
Modell-Komplexitäten		
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	8,45	19,14
AIC (kleiner ist besser)	24,45	35,14

AIC: Akaike's Information Criterion; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; μ g: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 7: Ergebnisvergleich des MTC bei Anwendung des MTC als Random-Effekt-Modell und einem MTC mit nur therapeutischem Effekt als Random-Faktor für den Endpunkt ‚Therapieabbruch aufgrund von UE‘

Vergleich	MTC als Random-Intercept-Modell	MTC mit therapeutischem Effekt als Random-Faktor
IFN β-1a 30 µg i.m.	1,037 (0,406 – 2,651)	3,866 (0,786 – 19,024)
IFN beta-1a 44 µg s.c.	0,889 (0,411 – 1,927)	2,529 (0,549 – 11,652)
Placebo	1,234 (0,855 – 1,782)	2,793 (0,642 – 12,159)

ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; µg: Mikrogramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

2. Zusätzliche Analysen zur Homogenität

Tabelle 8: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,594 (0,472 – 0,745)	0,547 (0,467 – 0,641)	0,00%
DEFINE		0,507 (0,406 – 0,630)		
Calabrese 2011	IFN β-1a 30 µg i.m. versus IFN β-1a 44 µg s.c.	1,263 (0,818 – 1,960)	1,109 (0,909 – 1,353)	17,70%
EVIDENCE		1,184 (0,957 – 1,465)		
Etamadifar 2006		0,864 (0,595 – 1,250)		
INCOMIN	IFN β-1a 30 µg i.m. versus	1,400 (1,106 – 1,768)	1,134 (0,719 – 1,790)	76,90%
Etamadifar 2006	IFN β-1b 250 µg s.c.	0,877 (0,603 – 1,271)		
Bornstein 1987	GA 20 mg versus Placebo	0,245 (0,132 – 0,431)	0,569 (0,376 – 0,859)	84,10%
CONFIRM		0,758 (0,614 – 0,934)		
Copolymer 1		0,702 (0,568 – 0,867)		
Calabrese 2011	IFN β-1a 44 µg s.c. versus	0,784 (0,506 – 1,208)	0,966 (0,762 – 1,224)	22,80%
REGARD	GA 20 mg	1,036 (0,846 – 1,269)		

DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; I²: Schätzung der Heterogenität; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 9: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Verblindung zum Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

Vergleich DMF 240 mg versus	Ursprüngliche MTC Ergebnisse	MTC Ergebnisse nach Ausschluss der Studien INCOMIN und Calabrese 2011
IFN β-1a 30 µg i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,744 (0,583 – 0,950)
IFN β-1a 44 µg s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,797 (0,647 – 0,981)
Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,527 (0,444 – 0,625)

DMF: Dimethylfumarat; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; GA: Glatirameracetat; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 10: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ nach Ausschluss der Studie Bornstein 1987

Vergleich DMF 240 mg versus	Ursprüngliche MTC Ergebnisse	MTC Ergebnisse nach Ausschluss der Studie Bornstein 1987
IFN β-1a 30 µg i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,698 (0,560 – 0,869)
IFN β-1a 44 µg s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,790 (0,647 – 0,965)
Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,531 (0,449 – 0,627)

DMF: Dimethylfumarat; ES (95% KI) für DMF 240 mg vs. Vergleichstherapie; ES <1 favorisiert DMF; GA: Glatirameracetat; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

Tabelle 11: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 3 Monaten‘

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
DEFINE	DMF 240 mg versus Placebo	0,771 (0,525 – 1,134)	0,687 (0,541 – 0,871)	0,00%
CONFIRM		0,639 (0,472 – 0,865)		
Copolymer 1	GA 20 mg versus Placebo	0,931 (0,647 – 1,340)	0,910 (0,685 – 1,208)	0,00%
CONFIRM		0,878 (0,558 – 1,381)		

DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; I²: Schätzung der Heterogenität; IFN: Interferon; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 12: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Krankheitsprogression nach 6 Monaten‘

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,617 (0,379 – 1,004)	0,710 (0,529 – 0,953)	0,00%
DEFINE		0,770 (0,533 – 1,113)		

DMF: Dimethylfumarat; I²: Schätzung der Heterogenität; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 13: Heterogenitäts-Analyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Anteil Patienten mit einem Schub nach 24 Monaten‘

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
Etemadifar 2006	IFN β-1a 30 µg i.m. versus IFN β-1b 250 µg s.c.	1,412 (0,985 – 2,024)	1,343 (1,091 – 1,654)	0,00%
INCOMIN		1,310 (1,015 – 1,691)		
BECOME	GA 20 mg versus IFN β-1b 250 µg s.c.	0,597 (0,325 – 1,097)	0,841 (0,531 – 1,332)	60,10%
BEYOND		0,988 (0,864 – 1,130)		
Bornstein 1987	GA 20 mg versus Placebo	0,647 (0,386 – 1,086)	0,812 (0,677 – 1,630)	40,40%
CONFIRM		0,749 (0,609 – 0,922)		
Copolymer 1		0,909 (0,772 – 1,071)		
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,666 (0,536 – 0,828)	0,615 (0,529 – 0,714)	0,00%
DEFINE		0,572 (0,465 – 0,703)		

DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; I²: Schätzung der Heterogenität; IFN: Interferon; i.m.: intramuskulär µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; s.c.: subkutan; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 14: Heterogenitätsanalyse der Paarvergleiche für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	1,026 (0,986 – 1,068)	1,019 (0,994 – 1,044)	0,00%
DEFINE		1,016 (0,986 – 1,046)		

DMF: Dimethylfumarat; I²: Schätzung der Heterogenität; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Tabelle 15: Heterogenitätsanalyse der Paarvergleiche für den Endpunkt ‚Schwere Unerwünschte Ereignisse‘

Studie	Paarweiser Vergleich	Direkter Vergleich	MTC Ergebnisse	I ² Wert
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,781 (0,578 – 1,054)	0,820 (0,218 – 3,086)	0,00%
DEFINE trial		0,856 (0,648 – 1,132)		

DMF: Dimethylfumarat; I²: Schätzung der Heterogenität; mg: Milligramm; MTC: Mixed Treatment Comparison; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz

Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

3. Zusätzliche Analysen zur Konsistenz

Tabelle 16: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘

Studie	Therapievergleich	Direkter Vergleich	MTC	Indirekter Vergleich (rest)	Inkonsistenzfaktor (I ²)	p Wert
PRISMS	IFN β-1a 44 µg s.c. versus Placebo	0,666 (0,576 – 0,769)	0,660 (0,586 – 0,744)	0,648 (0,510 – 0,785)	0,0182	0,8319
MSCRG	IFN β-1a 30 µg i.m. versus Placebo	0,678 (0,524 – 0,874)	0,747 (0,644 – 0,867)	0,794 (0,649 – 0,939)	-0,1162	0,3160
Etemadifar 2006	IFN β-1a 44 µg s.c. versus IFN β-1b 250 µg s.c.	1,015 (0,710 – 1,453)	0,995 (0,861 – 1,148)	0,991 (0,836 – 1,147)	0,0235	0,9089
IFNB-MS	IFN β-1b 250 µg s.c. versus Placebo	0,657 (0,540 – 0,799)	0,664 (0,585 – 0,753)	0,669 (0,559 – 0,779)	-0,0121	0,8893
Calabrese 2011	IFN β-1a 30 µg i.m. versus GA 20 mg	0,990 (0,66 – 1,486)	1,16 (0,993 – 1,355)	1,200 (0,999 – 1,402)	-0,2104	0,3694
CONFIRM	DMF 240 mg versus Placebo	0,547 (0,467 – 0,641)	0,526 (0,446 – 0,620)	0,526 (0,446 – 0,620)	0	-
DEFINE						
Calabrese 2011	IFN β-1a 30 µg i.m. versus IFN β-1a 44 µg s.c.	1,109 (0,909 – 1,353)	1,131 (0,98 – 1,306)	1,157 (0,917 – 1,397)	-0,0477	0,7748
EVIDENCE						
Etemadifar 2006						
INCOMIN	IFN β-1a 30 µg i.m. versus IFN β-1b 250 µg s.c.	1,134 (0,719 – 1,790)	1,125 (0,962 – 1,315)	1,124 (0,937 – 1,311)	0,0101	0,9722
Etemadifar 2006						
Bornstein 1987						
CONFIRM	GA 20 mg versus Placebo	0,569 (0,376 – 0,859)	0,644 (0,576 – 0,720)	0,651 (0,576 – 0,727)	-0,0823	0,5237
Copolymer 1						
Calabrese 2011	IFN β-1a 44 µg s.c. versus GA 20 mg	0,966 (0,762 – 1,224)	1,025 (0,901 – 1,167)	1,054 (0,892 – 1,217)	-0,0883	0,5404
REGARD						

DMF: Dimethylfumarat, GA: Glabranacetat, IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, µg: Microgramm, mg: Milligramm, MTC: Mixed Treatment Comparison, s.c.: subkutan.

Tabelle 17: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt 'Krankheitsprogression nach 3 Monaten'

Studie	Therapievergleich	Direkter Vergleich	MTC	Indirekter Vergleich (rest)	Inkonsistenzfaktor (w)	p Wert
PRISMS	IFN β -1a 44 μ g s.c. versus Placebo	0,702 (0,515 – 0,959)	0,729 (0,441 – 1,205)	0,688 (0,415 – 0,961)	0,0138	0,9388
BEYOND	GA 20 mg versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	0,959 (0,766 – 1,199)	0,960 (0,673 – 1,369)	0,958 (0,682 – 1,235)	0,0006	0,9972
DEFINE	DMF 240 mg versus Placebo	0,687 (0,541 – 0,871)	0,659 (0,453 – 0,959)	0,708 (0,49 – 0,925)	-0,0207	0,8818
CONFIRM						
Copolymer 1	GA 20 mg versus Placebo	0,91 (0,685 – 1,208)	0,819 (0,55 – 1,22)	1,052 (0,634 – 1,47)	-0,1419	0,5729
CONFIRM						

DMF: Dimethylfumarat, GA: Glabranacetat, IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, μ g: Mikrogramm, mg: Milligramm, MTC: Mixed Treatment Comparison, s.c.: subkutan.**Tabelle 18: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt 'Krankheitsprogression nach 6 Monaten'**

Studie	Therapievergleich	Direkter Vergleich	MTC	Indirekter Vergleich (rest)	Inkonsistenzfaktor (w)	p Wert
MSCRG	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus Placebo	0,634 (0,438 – 0,915)	0,729 (0,342 – 1,553)	0,617 (0,357 – 0,876)	0,0174	0,9227
INCOMIN	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	2,247 (1,243 – 4,064)	1,908 (0,589 – 6,179)	2,363 (0,729 – 3,997)	-0,1158	0,9162
CONFIRM	GA 20 mg versus Placebo	0,879 (0,568 – 1,380)	0,803 (0,346 – 1,866)	0,907 (0,443 – 1,371)	-0,0283	0,9275
BECOME	GA 20 mg versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	1,385 (0,425 – 4,512)	2,103 (0,494 – 8,949)	1,166 (-1,168 – 3,500)	0,2189	0,8900
REGARD	GA 20 mg versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,749 (0,489 – 1,147)	0,783 (0,316 – 1,938)	0,742 (0,382 – 1,102)	0,0067	0,9785
DEFINE	DMF 240 mg versus Placebo	0,710 (0,529 – 0,953)	0,679 (0,360 – 1,278)	0,718 (0,479 – 0,957)	-0,0084	0,9589
CONFIRM						

DMF: Dimethylfumarat, GA: Glabranacetat, IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, μ g: Mikrogramm, mg: Milligramm, MTC: Mixed Treatment Comparison, s.c.: subkutan.Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

9

Tabelle 20: Konsistenz-Test Studien für den Endpunkt 'Schwere unerwünschte Ereignisse'

Study name	Treatment comparisons	Direct comparisons	MTC	ITC (rest)	Inconsistency factor (w)	p value
CONFIRM	Tecfidera 240 mg versus Placebo	0,82 (0,669 – 1,007)	0,82 (0,218 – 3,086)	0,82 (0,65 – 0,99)	0,0000	1,0000
DEFINE						
REGARD	GA 20 mg versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	0,946 (0,571 – 1,566)	1,025 (0,045 – 23,37)	0,946 (0,448 – 1,444)	0,0001	0,9997
CONFIRM	GA 20 mg versus Placebo	0,785 (0,581 – 1,062)	0,77 (0,121 – 4,905)	0,785 (0,543 – 1,027)	-0,0002	0,9993

DMF: Dimethylfumarat, GA: Glabranacetat, IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, μ g: Mikrogramm, mg: Milligramm, MTC: Mixed Treatment Comparison, s.c.: subkutan.Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

11

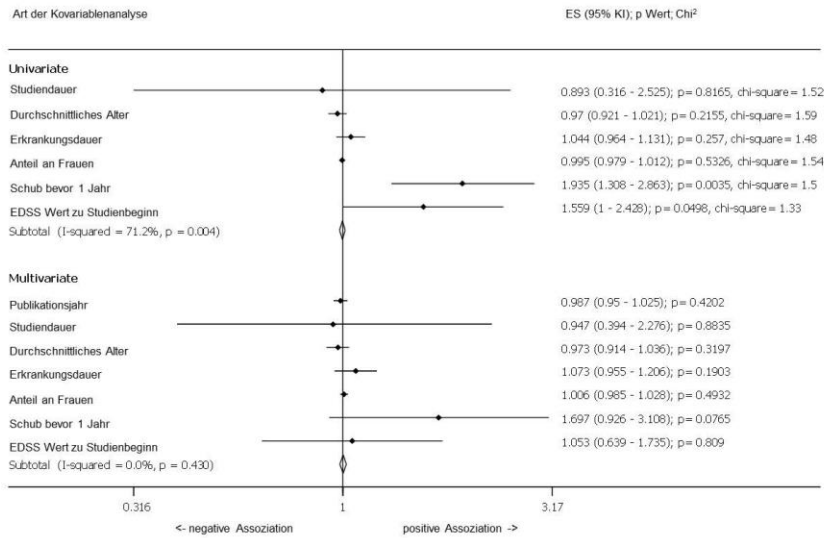
Tabelle 19: Konsistenz-Test - Studien für den Endpunkt ‚Anteil der Patienten mit Schub nach 24 Monaten‘

Studie	Therapievergleich	Direkter Vergleich	MTC	Indirekter Vergleich (rast)	Inkonsistenz faktor (w)	p Wert
REGARD	GA 20 mg versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	1,070 (0,877 – 1,305)	1,030 (0,897 – 1,184)	0,997 (0,804 – 1,191)	0,0727	0,8214
PRISMS	IFN β -1a 44 μ g s.c. versus Placebo	0,816 (0,726 – 0,916)	0,783 (0,695 – 0,881)	0,024 (-0,432 – 0,480)	0,7921	0,0009
Etemadifar 2006	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1a 44 μ g s.c.	1,846 (1,181 – 2,886)	1,275 (1,028 – 1,582)	1,208 (0,915 – 1,500)	0,6384	0,1651
MSCRG	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus Placebo	0,750 (0,564 – 0,997)	0,998 (0,820 – 1,214)	2,192 (1,717 – 2,667)	-1,4416	0,0000
Etemadifar 2006	IFN β -1a 44 μ g s.c. versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	0,765 (0,457 – 1,280)	0,949 (0,810 – 1,112)	0,978 (0,815 – 1,140)	-0,2126	0,3461
IFNB MS	IFN β -1b 250 μ g s.c. versus Placebo	0,834 (0,707 – 0,983)	1,802 (1,468 – 2,211)	0,679 (0,530 – 0,827)	0,1554	0,1331
Etemadifar 2006	IFN β -1a 30 μ g i.m. versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	1,343 (1,091 – 1,654)	1,210 (0,998 – 1,468)	0,904 (0,477 – 1,331)	0,4388	0,0926
INCOMIN						
BECOME	GA 20 mg versus IFN β -1b 250 μ g s.c.	0,841 (0,531 – 1,332)	0,978 (0,866 – 1,104)	0,991 (0,867 – 1,116)	-0,1503	0,4826
BEYOND						
Bomstein 1987	GA 20 mg versus Placebo	0,812 (0,677 – 1,630)	0,806 (0,722 – 0,900)	0,806 (0,715 – 0,896)	0,0062	0,9800
CONFIRM						
Copolymer 1						
CONFIRM						
DEFINE	DMF 240 mg versus Placebo	0,615 (0,529 – 0,714)	0,619 (0,523 – 0,732)	0,601 (0,402 – 0,799)	0,0145	0,8970

DMF: Dimethylfumarat, GA: Glatirameracetat, IFN: Interferon, i.m.: intramuskulär, μ g: Mikrogramm, mg: Milligramm, MTC: Mixed Treatment Comparison, s.c.: subkutan.

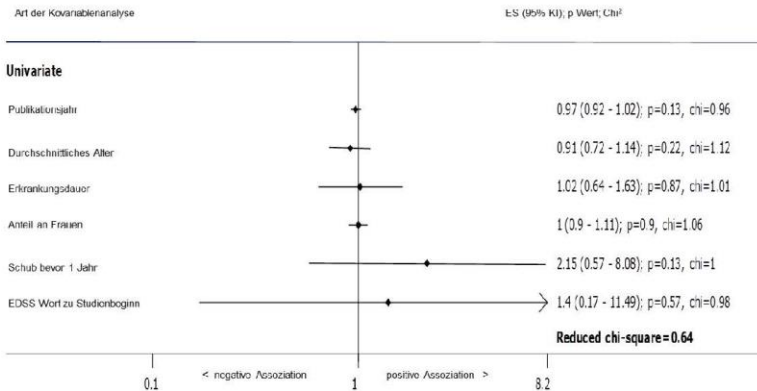
4. Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit

Abbildung 1: Zusammenfassung der Kovarianzanalyse für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘



KI: Konfidenzintervall; EDSS: Expanded Disability Status Score; ES: Effektgröße (Effect Size)

Abbildung 2: Zusammenfassung der Kovarianzanalyse für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression nach 3 Monaten‘



KI: Konfidenzintervall; EDSS: Expanded Disability Status Score; ES: Effektgröße (Effect Size)

Tabelle 21: Nicht-adjustierte versus adjustierte MTC Ergebnisse für den Endpunkt ‚Jährliche Schubrate‘ für alle Kovariate

Vergleich	ohne Kovariate	Veröffentlichungsjahr als Kovariate	Schub bevor 1 Jahr als Kovariate	EDSS Wert zum Studienbeginn als Kovariate	Studiendauer als Kovariate	Durchschnittliches Alter als Kovariate	Erkrankungsdauer als Kovariate	Anteil an Frauen als Kovariate
IFN B-1a 30 µg i.m.	0,704 (0,567 – 0,874)	0,617 (0,465 – 0,818)	0,674 (0,542 – 0,839)	0,739 (0,591 – 0,925)	0,706 (0,568 – 0,877)	0,736 (0,583 – 0,930)	0,728 (0,580 – 0,914)	0,705 (0,566 – 0,878)
IFN B-1b 250 µg s.c.	0,792 (0,649 – 0,966)	0,698 (0,533 – 0,914)	0,800 (0,654 – 0,978)	0,859 (0,691 – 1,067)	0,792 (0,649 – 0,967)	0,783 (0,640 – 0,958)	0,813 (0,661 – 0,999)	0,787 (0,642 – 0,963)
GA 20 mg	0,816 (0,678 – 0,983)	0,728 (0,561 – 0,944)	0,837 (0,694 – 1,011)	0,870 (0,713 – 1,060)	0,817 (0,678 – 0,983)	0,821 (0,680 – 0,991)	0,831 (0,687 – 1,006)	0,817 (0,677 – 0,985)
IFN B-1a 22 µg s.c.	0,736 (0,591 – 0,917)	0,646 (0,485 – 0,860)	0,755 (0,604 – 0,944)	0,781 (0,621 – 0,982)	0,737 (0,591 – 0,918)	0,746 (0,596 – 0,932)	0,754 (0,602 – 0,946)	0,749 (0,595 – 0,944)
IFN B-1a 44 µg s.c.	0,796 (0,653 – 0,970)	0,698 (0,534 – 0,913)	0,812 (0,665 – 0,992)	0,848 (0,688 – 1,045)	0,798 (0,654 – 0,972)	0,800 (0,655 – 0,978)	0,832 (0,671 – 1,031)	0,808 (0,657 – 0,993)
Placebo	0,526 (0,446 – 0,620)	0,461 (0,361 – 0,590)	0,543 (0,459 – 0,643)	0,532 (0,450 – 0,628)	0,526 (0,446 – 0,621)	0,531 (0,449 – 0,628)	0,522 (0,442 – 0,617)	0,518 (0,436 – 0,617)
Modell-Komplexitäten								
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	23,94	-	15,22	20,82	23,55	27,98	27,52	31,48
AIC (kleiner ist besser)	1,50	-	33,22	38,82	41,55	45,98	45,52	49,48

DMF: Dimethylfumarat; ES (95% KI) für DMF 240 mg versus Vergleichstherapie: ES-1 favorisiert DMF; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GA: Glitiracetat; IFN: Interferon; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz.

Tabelle 22: Nicht-adjustierte versus adjustierte MTC Ergebnisse für den Endpunkt ‚Behinderungsprogression nach 3 Monaten‘ für alle Kovariate

Vergleich	Ohne Kovariate	Veröffentlichungsjahr als Kovariate	Durchschnittliches Alter als Kovariate	Erkrankungsdauer als Kovariate	Anteil an Frauen als Kovariate	Schub bevor 1 Jahr als Kovariate	EDSS Wert zum Studienbeginn als Kovariate
IFN B-1b 250 µg s.c.	0,772 (0,430 – 1,388)	0,765 (0,361 – 1,622)	0,785 (0,365 – 1,691)	0,779 (0,349 – 1,737)	0,771 (0,334 – 1,783)	0,809 (0,384 – 1,704)	0,821 (0,354 – 1,901)
GA 20 mg	0,805 (0,496 – 1,305)	0,818 (0,436 – 1,538)	0,861 (0,443 – 1,674)	0,801 (0,413 – 1,552)	0,805 (0,416 – 1,56)	0,858 (0,454 – 1,62)	0,841 (0,425 – 1,663)
IFN B-1a 22 µg s.c.	0,892 (0,481 – 1,652)	0,895 (0,391 – 2,048)	0,879 (0,384 – 2,013)	0,969 (0,347 – 2,708)	0,902 (0,347 – 2,346)	0,914 (0,397 – 2,104)	0,943 (0,397 – 2,24)
IFN B-1a 44 µg s.c.	0,905 (0,486 – 1,686)	0,908 (0,394 – 2,095)	0,837 (0,363 – 1,932)	1,054 (0,249 – 4,468)	0,917 (0,333 – 2,52)	0,928 (0,4 – 2,153)	0,957 (0,389 – 2,291)
Placebo	0,659 (0,453 – 0,959)	0,669 (0,402 – 1,113)	0,671 (0,402 – 1,119)	0,664 (0,400 – 1,102)	0,659 (0,374 – 1,163)	0,687 (0,410 – 1,153)	0,672 (0,403 – 1,120)
Modell-Komplexitäten							
-2 Residual Log Pseudo-Likelihood	6,26	8,62	7,90	8,19	12,06	1,73	5,22
AIC (kleiner ist besser)	20,26	24,62	23,90	24,19	28,06	17,73	21,22

DMF: Dimethylfumarat; ES (95% KI) für DMF 240 mg versus Vergleichstherapie: ES-1 favorisiert DMF; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GA: Glitiracetat; IFN: Interferon; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; Hervorgehobene Zellen zeigen statistische Signifikanz.

TF-GER-0533d

Anhang II zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®]
durch Biogen Idec GmbH 15

Anhang III

zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Ergänzende Recherche in Studienregistern für den indirekten Vergleich

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

Inhaltsverzeichnis

1	Ergebnisse	3
2	Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für den indirekten Vergleich	4
3	Suchstrategien	6
3.1	Suchstrategie für das Studienregister clinicaltrials.gov	6
3.2	Suchstrategie für das Studienregister EUCTR.....	7
3.3	Suchstrategie für das Studienregister ICTR.....	7
3.4	Suchstrategien für das Studienregister PharmNet.Bund	8
4	Ein- und Ausschluss von Studien	9
4.1	Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister clinicaltrials.gov	9
4.2	Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister EUCTR	41
4.3	Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister ICTRP	64
4.4	Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister PharmNet.Bund ..	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der eingeschlossenen Studien	3
Tabelle 2:	Übersicht der für den indirekten Vergleich angewandten Ein- und Ausschlusskriterien.....	4
Tabelle 3:	Suchstrategie für das Studienregister clinicaltrials.gov	6
Tabelle 4:	Suchstrategie für das Studienregister EUCTR	7
Tabelle 5:	Suchstrategie für das Studienregister ICTRP	7
Tabelle 6:	Erste Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund	8
Tabelle 7:	Zweite Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund	8
Tabelle 8:	Dritte Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund	8
Tabelle 9:	Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister clinicaltrials.gov	9
Tabelle 10:	Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister EUCTR	41
Tabelle 11:	Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister ICTRP	64
Tabelle 12:	Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister PharmNet.Bund	99

1 Ergebnisse

Es konnten im Rahmen dieser ergänzenden Studienregister-Recherche keine zusätzlich zu den im Studienpool des Dossiers angegebenen Studien identifiziert werden. Nachfolgend werden die durch die Recherche in den Studienregistern eingeschlossenen Studien in einer tabellarischen Übersicht dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht vorhanden? (ja/nein)	Registereintrag Nummer	Publikation vorhanden? (ja/nein)
Studien zu DMF BID						
109MS301	ja	ja	nein	ja	NCT00420212	ja
109MS302	ja	ja	nein	ja	NCT00451451	ja
Studien zu IFN und GA						
BECOME	nein	nein	ja	nein	NCT00176592	ja
BEYOND	nein	nein	ja	nein	NCT00099502 NCT00893217	ja
Copolymer 1 MS	nein	nein	ja	nein	NCT00004814	ja
EVIDENCE	nein	nein	ja	nein	NCT00292266	ja
REGARD	nein	nein	ja	nein	NCT00078338	ja

2 Ein- und Ausschlusskriterien von Studien für den indirekten Vergleich

Tabelle 2: Übersicht der für den indirekten Vergleich angewandten Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit RRMS (mind. 80 % der Studienpopulation mit RRMS oder getrennt ausgewertete RRMS-Population)
E2	Intervention	DMF, 240 mg, oral 2 mal täglich oder IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
E3	Vergleichstherapie	Plazebo oder IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich, Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der als patientenrelevant eingestuft Endpunkte (s. unten)
E5	Studientypen	RCT
E6	Studiendauer	≥ 12 Monate
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Ausschließlich Patienten < 18 Jahren; keine MS-Diagnose nach den zu dem jeweiligen Stand der Wissenschaft anerkannten Diagnosekriterien; KIS-, SPMS- oder PPMS-Patienten; tierexperimentelle Studien; gesunde Probanden
A2	Intervention	Prüfung von IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

4

		wöchentlich gegen IFN β -1a, 30 μ g, i.m. 1 mal wöchentlich oder IFN β -1a, 44/22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich gegen IFN β -1a, 44/22 μ g, s.c. 3 mal wöchentlich oder IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag gegen IFN β -1b, 250 μ g, s.c. jeden zweiten Tag oder GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich gegen GA, 20 mg, s.c. 1 mal täglich (z. B. Biosimilars für die in Deutschland zugelassenen und verfügbaren IFN), gleichzeitige Gabe von zwei Wirkstoffen als Kombinationstherapie oder Gabe von zwei Wirkstoffen zeitlich nacheinander innerhalb des Auswertungszeitraums
A3	Studiendesign	Keine geeignete Vergleichstherapie laut E3, keine patientenrelevanten Endpunkte laut E4, Studiendauer abweichend von E6
A4	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen; weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o.ä.; narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials
A5	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
A6	Sprache	Nur deutsche und englische Publikationen, Protokolle und Registereinträge
A7	Studienstatus	Laufende Studien, vorzeitig beendete oder abgebrochene Studien, Studien ohne publizierte Ergebnisse

3 Suchstrategien

3.1 Suchstrategie für das Studienregister clinicaltrials.gov

Tabelle 3: Suchstrategie für das Studienregister clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
Datum der Suche	07.08.2014
Suchstrategie Eingabe über „expert search“¹	(multiple sclerosis OR MS OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting OR Multiple Sclerosis AND Relapsing-remitting OR Relapsing-remitting Multiple Sclerosis OR RRMS) [DISEASE] AND (DMF OR dimethylfumarate OR dimethyl fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12 OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201 OR interferon OR IFN OR beta-interferon OR beta-IFN OR IFN β -1a OR IFN β -1b OR IFN β 1a OR IFN β 1b OR IFN β 1a OR IFN β 1b OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR TECFIDERA OR BAY86-5046 OR glatirameracetate OR glatiramer acetate OR GA OR glatiramer OR copolymer1 OR copolymer 1 OR COPAXONE) [TREATMENT]
Filter	kein Filter
Treffer	302

¹ http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

3.2 Suchstrategie für das Studienregister EUCTR

Tabelle 4: Suchstrategie für das Studienregister EUCTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	08.08.2014
Suchstrategie	("multiple sclerosis" OR MS OR "Relapsing-remitting" OR RRMS) AND (DMF OR dimethylfumarate OR "dimethyl fumarate" OR "BG-12" OR BG12 OR "BG 12" OR "BG-00012" OR BG00012 OR "BG 00012" OR "FAG-201" OR FAG201 OR "FAG 201" OR interferon OR IFN OR "beta-interferon" OR "beta-IFN" OR "IFNβ-1a" OR "IFNβ-1b" OR "IFNβ 1a" OR "IFNβ 1b" OR IFNβ1a OR IFNβ1b OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR TECFIDERA OR "BAY86-5046" OR glatirameracetate OR "glatiramer acetate" OR GA OR glatiramer OR copolymer1 OR "copolymer 1" OR COPAXONE)
Treffer	152

3.3 Suchstrategie für das Studienregister ICTRP

Tabelle 5: Suchstrategie für das Studienregister ICTRP

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.08.2014
Suchstrategie	multiple sclerosis OR MS OR RRMS [Condition] DMF OR dimethylfumarat% OR Dimethyl Fumarate OR TECFIDERA OR interferon% OR IFN% OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR EXTAVIA OR REBIF OR glatiramer% OR copaxone% OR copolymer% [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	590 Treffer für 245 Studien (davon 2 Duplikate) Die Suche nach BG-12, BG12, BG 12, BG-00012, BG00012, BG 00012, FAG-201, FAG201, FAG 201 oder BAY86-5046 als [Intervention] liefert keine Treffer.

3.4 Suchstrategien für das Studienregister PharmNet.Bund

Tabelle 6: Erste Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.08.2014
Suchstrategie	[Active Substance]: interferon? OR ?IFN? OR AVONEX OR BETAFERON OR BETASERON OR REBIF OR BAY86-5046 OR glatiramer? OR copaxone?
Treffer	44

Tabelle 7: Zweite Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.08.2014
Suchstrategie	[Active Substance]: copolymer? OR BG-00012 OR BG00012 OR BG 00012 OR tecfidera OR FAG-201 OR FAG201 OR FAG 201
Treffer	0

Tabelle 8: Dritte Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.08.2014
Suchstrategie	[Active Substance]: DMF OR dimethylfumarat? OR Dimethyl Fumarate OR BG-12 OR BG12 OR BG 12
Treffer	11

4 Ein- und Ausschluss von Studien

4.1 Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister clinicaltrials.gov

Tabelle 9: Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister clinicaltrials.gov

Registereintrag	Ausschlussgrund (A1-A7)
1. Alabama Neurology Associates, P. C. & Biogen, Idec A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Zocor in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242268 .	A2
2. Alkermes 2014. A Study of ALKS 8700, a Monomethyl Fumarate (MMF) Molecule, in Healthy Adults. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201849 .	A1
3. Amphia, Hospital, Sanofi & Pharmachemie, Teva 2012. Optical Coherence Tomography: Glatiramer in Clinically Isolated Syndrome or Early Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910598 .	A1
4. Bayer Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program - Nurse Support, Auto-injectors. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235455 .	A5
5. Bayer BEYOND: Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose in Multiple Sclerosis (MS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099502 .	eingeschlossen
6. Bayer Betaseron 16-Year Long-Term Follow-Up (LTF) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206635 .	A5
7. Bayer An Efficacy and Safety Comparison Study of Two Marketed Drugs in Patients With Relapsing-Remitting MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206648 .	A4
8. Bayer Depression and Fatigue in MS Patients Treated With Betaferon. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354665 .	A5
9. Bayer BEYOND Pilot Study.	eingeschlossen

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

9

<p>http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893217.</p>	
<p>10. Bayer Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313976.</p>	A1
<p>11. Bayer Evaluation of Risk Factors for Early Termination of Injection Treatment With Betaferon in Patients Suffering From Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184833.</p>	A3
<p>12. Bayer 2008. Safety Study in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Receiving Betaferon or Rebif. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317941.</p>	A3
<p>13. Bayer 2008. Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron® to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00235989.</p>	A5
<p>14. Bayer 2008. BEYOND Follow-up: Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459667.</p>	A5
<p>15. Bayer 2008. BENEFIT Study (Betaferon® Betaseron® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) and BENEFIT Follow-up Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185211.</p>	A5
<p>16. Bayer 2008. Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370071.</p>	A5
<p>17. Bayer 2009. Success of Titration, Analgesics, and B.E.T.A Nurse Support on Acceptance Rates in Early Multiple Sclerosis (MS) Treatment With Betaseron. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461396.</p>	A5
<p>18. Bayer 2009. Real-World Betaseron Health Economic Outcomes Study for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158183.</p>	A5
<p>19. Bayer 2009. BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon® by Using Elements of the</p>	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	BetaPlus Program. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233245 .	
20.	Bayer 2009. Rehabilitation Study in MS Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00780455 .	A3
21.	Bayer 2009. Evaluation of the Positron Emission Tomography (PET) Tracer ZK 6032924 in Patients With Multiple Sclerosis Compared to Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031199 .	A2
22.	Bayer 2010. Telephone Interview of Patients That Participated in the the Pivotal Betaferon MS Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031459 .	A5
23.	Bayer 2010. Open, Multicentric, Prospective, Quality of Life Study in Multiple Sclerosis Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928967 .	A3
24.	Bayer 2011. Physical Activity and Fatigue in Early Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882453 .	A3
25.	Bayer 2011. BENEFIT Extension Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544037 .	A5
26.	Bayer 2011. Physical Disability in Patients Treated With Betaferon. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873340 .	A5
27.	Bayer 2012. QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon® in Korea. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071694 .	A5
28.	Bayer 2012. Betaferon® Regulatory Post-Marketing Surveillance. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414816 .	A5
29.	Bayer 2013. Injection Management With Betaferon: Influence on Adherence, Patients Satisfaction and Health Related Outcomes (BETAPATH). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902135 .	A5
30.	Bayer 2013. Observational Study to Analyse the Impact of Nurse Support and Disease Related Factors on Long-Term Adherence to Betaferon Treatment. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787657 .	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

31.	Bayer 2013. Prospective, Multicenter Non Interventional Study to Evaluate Adherence to Betaferon Over a 2 Years Period. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076595 .	A5
32.	Bayer 2014. Follow-up Study After 11 Years of Patients Who Were Included in the BENEFIT Trial (304747) With a First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795872 .	A3
33.	Bayer 2015. China Betaferon Adherence, Coping and Nurse Support Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436838 .	A5
34.	Bayer 2015. Study Evaluating Betaferons Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963833 .	A3
35.	Bayer 2015. Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon (INFLUENCE). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706055 .	A3
36.	Bayer 2015. Investigating the Relationship Between Sleep, Quality of Life, Other Disorders and Therapies in MS Patients on Betaferon. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766063 .	A3
37.	Bayer 2015. BAY86-5046 (Betaseron), Non Interventional Studies. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121444 .	A5
38.	Bayer 2016. Noninterventional Study Assessing Cognitive Function and Physical Activity in People With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491100 .	A3
39.	Beth Israel Deaconess Medical, Center & Biogen, Idec 2009. Long Term Study of Avonex Therapy Following a First Attack of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179478 .	A1
40.	Beth Israel Deaconess Medical, Center, National Multiple Sclerosis, Society & Biogen, Idec 2015. JC Virus Reactivation in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004444 .	A5
41.	Biogen, Idec Does Quality of Life Improve in Multiple Sclerosis Patients Treated With Interferon Beta-1a?	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534261 .	
42.	Biogen, Idec Efficacy and Safety of BG00012 in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168701 .	A3
43.	Biogen, Idec Study to Determine if Avonex and Rebif Work Comparably Well in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599274 .	A5
44.	Biogen, Idec Pharmacodynamic Study to Better Understand the Therapeutic Response and Immunomodulatory Effects of Avonex in Multiple Sclerosis (MS) Patients and Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913666 .	A5
45.	Biogen, Idec Avonex 15 Year Long Term Follow-up Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525343 .	A5
46.	Biogen, Idec A Bioequivalence Study of Serum Free Avonex and Serum Containing Avonex in Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913250 .	A2
47.	Biogen, Idec A Serologic Study to Correlate Beta-IFN NAb Titers to Beta-IFN Induced Biomarker Response in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288990 .	A2
48.	Biogen, Idec A Single-blinded, Controlled, Multi-centre Study of Effects of Exercise in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065090 .	A2
49.	Biogen, Idec 2003. Open-Label Safety Extension Study of Avonex. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915460 .	A5
50.	Biogen, Idec 2004. Immunogenicity and Safety Study of Serum-Free Avonex. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00912860 .	A3
51.	Biogen, Idec 2006. Investigating if Interferon-Beta Can be Used in Patients With MS After They Have Developed Neutralizing Antibodies. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492466 .	A2
52.	Biogen, Idec 2006. AVONEX® Combination Trial - "ACT". http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112034 .	A2
53.	Biogen, Idec 2006. Safety of Avonex Treatment in Multiple	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	Sclerosis Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta Therapy. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493077 .	
54.	Biogen, Idec 2006. Patient Satisfaction Study of Single-Use Autoinjector for the Delivery of Pre-Filled Avonex Syringe. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915577 .	A3
55.	Biogen, Idec 2007. GER-009-06-AVX Early Therapy in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492570 .	A5
56.	Biogen, Idec 2008. Avonex (Interferon-beta-1a) and Avonex Plus Methylprednisolone for the Treatment of Relapsing-remitting MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168766 .	A2
57.	Biogen, Idec 2008. How Side Effects of Avonex Are Affected by Gradually Increasing to Full Dose vs Starting at Full Dose. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574041 .	A3
58.	Biogen, Idec 2009. Is IFN-beta Treatment in MS Useful After a Washout Period in Patients With Neutralizing Antibodies to Interferon Beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00493116 .	A2
59.	Biogen, Idec 2009. A Proof-of-Concept Study to Correlate Retinal Nerve Fiber Layer Changes in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab or Interferon Beta 1-a. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771043 .	A3
60.	Biogen, Idec 2009. A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 After Single-Day Oral Administration in Subjects With MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837785 .	A3
61.	Biogen, Idec 2009. Immunogenicity and Safety of Subcutaneously-administered Avonex (Interferon Beta-1a) in Multiple Sclerosis (MS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784836 .	A3
62.	Biogen, Idec 2010. Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492765 .	A2
63.	Biogen, Idec 2010. Evaluate the Safe and Effective Use of	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	the Avonex® Single-Use Autoinjector in Multiple Sclerosis Subjects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828204 .	
64.	Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420212 .	eingeschlossen
65.	Biogen, Idec 2011. Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451451 .	eingeschlossen
66.	Biogen, Idec 2011. Avonex Safety and Tolerability in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181115 .	A3
67.	Biogen, Idec 2011. Pregnancy Exposure Registry for Avonex (Interferon Beta-1a). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168714 .	A5
68.	Biogen, Idec 2011. MATRIX: Measuring Neutralizing Antibodies in the Patients Treated With Interferon Beta 1a IM, in Mexico and Colombia. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556685 .	A5
69.	Biogen, Idec 2011. COMpliance With Avonex® PS in Patients With Relapsing-Remitting MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675883 .	A5
70.	Biogen, Idec 2012. BG00012 Phase 2 Combination Study in Subjects With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156311 .	A3
71.	Biogen, Idec 2012. Efficacy and Safety Study of BIIB017 (PEGylated Interferon Beta-1a) in Participants With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906399 .	A2
72.	Biogen, Idec 2012. Avonex PEN Satisfaction and Patients Experience Clinical Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366040 .	A5
73.	Biogen, Idec 2012. Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a (INFB) Manufactured by Two Different Processes in Healthy Volunteers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500408 .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

74.	Biogen, Idec 2012. Avonex-evaluation of Quality of Life and Convenience in Belgian Patients - The AVAIL Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272128 .	A5
75.	Biogen, Idec 2013. Phase 4 GI Tolerability Study of DMF in Patients With Relapsing Forms of MS in the US. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01873417 .	A5
76.	Biogen, Idec 2013. An Observational Study to Assess Persistence, Adherence, Quality of Life, and Treatment Satisfaction in Patients Beginning Therapy With the Avonex® PEN™. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405872 .	A5
77.	Biogen, Idec 2014. Real-world Outcomes on Tecfidera® (BG00012, Dimethyl Fumarate) Post-Tysabri® (BG00002, Natalizumab). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159573 .	A5
78.	Biogen, Idec 2014. Canadian Avonex PEN Productivity Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489748 .	A5
79.	Biogen, Idec 2014. Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405820 .	A2
80.	Biogen, Idec 2015. An Efficacy and Safety Study of BG00012 (Dimethyl Fumarate) in Asian Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838668 .	A4
81.	Biogen, Idec 2015. Study to Evaluate Fatigue in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis When Treated With BG00012 or Standard of Care. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090348 .	A7
82.	Biogen, Idec 2015. Phase 4 Study of Effect of Aspirin on Flushing in Dimethyl Fumarate (DMF)-Treated Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090413 .	A7
83.	Biogen, Idec 2015. Gastrointestinal Tolerability Study Of Dimethyl Fumarate (DMF) In Participants With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis In Germany.	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125604 .	
84.	Biogen, Idec 2015. SFERA Study: Prospective, Single-arm, Open-label, Multi-center, Interventional Phase IV Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076841 .	A7
85.	Biogen, Idec 2015. Long-Term Safety and Efficacy Study of BIIB017 (PEGylated Interferon Beta-1a). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332019 .	A2
86.	Biogen, Idec 2015. A Phase 3b Study of BG00012's Effect on Vaccination Response in Subjects With Relapsed Forms of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097849 .	A7
87.	Biogen, Idec 2015. Effectiveness of DMF and Its Impact on PROs in Suboptimal GA Responders With RMS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903291 .	A5
88.	Biogen, Idec 2015. BIIB017 Related Flu-Like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939002 .	A2
89.	Biogen, Idec 2016. A Study Evaluating the Effectiveness of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on Multiple Sclerosis (MS) Disease Activity and Patient-Reported Outcomes. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930708 .	A3
90.	Biogen, Idec 2016. Long-Term Safety and Efficacy Study of Oral BG00012 Monotherapy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835770 .	A3
91.	Biogen, Idec 2016. Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently With Avonex. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864148 .	A2
92.	Biogen, Idec 2016. Controlled High Risk AVONEX® Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurological Surveillance. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156298 .	A5
93.	Biogen, Idec 2016. Immunogenicity and Safety Study of Natalizumab (BG00002) Administered to Participants With Relapsing Multiple Sclerosis.	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142192 .	
94.	Biogen, Idec 2020. Tecfidera (Dimethyl Fumarate) Pregnancy Exposure Registry. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911767 .	A5
95.	Biogen, Idec 2021. Dimethyl Fumarate (DMF) Observational Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047097 .	A7
96.	Biogen, Idec & AbbVie 2014. Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process Versus Interferon β 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064401 .	A2
97.	Biogen, Idec & AbbVie 2016. Long-Term Extension Study in Participants With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301 (NCT01064401) to Evaluate the Safety and Efficacy of BIIB019. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797965 .	A7
98.	Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2004. Natalizumab in Combination With Glatiramer Acetate (GA) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097760 .	A2
99.	Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2005. Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Avonex in the Treatment of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030966 .	A2
100.	Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2008. A Pharmacokinetic (PK) Study of Natalizumab (Tysabri) at Steady State. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744679 .	A3
101.	Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2011. Treatment Interruption of Natalizumab. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071083 .	A2
102.	Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2012. Study Evaluating Rebif, Copaxone, and Tysabri for Active Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058005 .	A4
103.	Brown, Theodore R. M. D. M. P. H. 2014. Pilot Study of Anesthetic Topical Adhesive (Synera™) to Reduce	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>Injection Pain With Subcutaneous Multiple Sclerosis Medications (OUCH). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834586.</p>	
<p>104. Brown, Theodore R. M. D. M. P. H. & Teva Neuroscience, Inc 2013. Diclofenac Sodium Topical Gel to Reduce Injection Site Discomfort in Patients With Multiple Sclerosis Taking Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454791.</p>	A2
<p>105. Cantonal Hospital of St, Gallen 2010. The Neuroprotective Effect of Lamotrigine and Interferon Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00917839.</p>	A2
<p>106. Cantonal Hospital of St, Gallen & Bayer 2011. Study Comparing Corpus Callosum Atrophy as a Marker of Later Development of Cognitive Impairment in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250665.</p>	A2
<p>107. Carmel Medical, Center 2012. The Effects of Interferon Beta Combined With Vitamin D on Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005095.</p>	A2
<p>108. Centre Hospitalier Universitaire de, Nice, Department of Clinical, Research & Innovation 2014. Longitudinal Study in Clinically Isolated Syndrome (CIS) Patients Treated With Interferon Beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819897.</p>	A1
<p>109. Charite University, Berlin Germany 2012. Sunphenon Epigallocatechin-gallate (EGCg) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (SunIMS Study). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525668.</p>	A2
<p>110. Charite University, Berlin Germany & Bayer 2012. Flupirtine as Oral Treatment in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623415.</p>	A2
<p>111. Charite University, Berlin Germany & Charité Neurocure, A. G. Flöel 2016. MODification of Visual Outcomes After Optic Neuritis in CIS or MS by Gilenya (MOVING Study). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647880.</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

112. Charite University, Berlin Germany, German Research, Foundation, German Federal Ministry of, Education, Research & Pfizer 2007. Atorvastatin in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616187 .	A2
113. Clinique de sclérose en plaques et neuromusculaire de, l'Outaouais Combination Therapy of Betaseron-Prograf in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298662 .	A2
114. Coordinación de Investigación en Salud, Mexico 2011. Efficacy of Fish Oil in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842191 .	A2
115. Department of Veterans, Affairs Costs, Quality of Life and Functional Outcomes in Veterans Treated for Multiple Sclerosis With Beta-Interferon I-B (Betaseron). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439257 .	A5
116. Fraser, Cira Ph D. R. N. Acns- B. C. 2012. A Prospective Study of Spasticity in Individuals With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111435 .	A2
117. Genentech & Roche Pharma, A. G. 2009. A Study of the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676715 .	A2
118. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2007. A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050778 .	A3
119. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2011. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study One. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530348 .	A2
120. Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2011. Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis, Study Two. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548405 .	A2
121. Glostrup University Hospital, Copenhagen, Anna, Tsakiri & Sanofi Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429442 .	
122. Heidelberg, University & Serono Gmb, H. 2011. Randomized, Controlled Trial to Test the Efficacy of Interferon Beta in the Treatment of Intermediate Uveitis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344253 .	A1
123. Hoffmann-La, Roche 2019. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247324 .	A2
124. Hoffmann-La, Roche 2020. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412333 .	A2
125. Hospital, S. Andrea Safety and Tolerability of Interferon-Beta-1a and Estroprogestins Association in MS Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151801 .	A2
126. Hospital, S. Andrea & Centers Gene Expression in MS Patients Before and During Treatment With Interferon-beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202384 .	A3
127. Hospital, S. Andrea & Multiple Sclerosis Italian, Foundation 2011. Interferon β -1b Treatment by Cyclical Administration. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00270816 .	A2
128. Inc, B. T. G. International 2011. A Study of Orally Administered BGC20-0134 (Structured Lipid) in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037907 .	A2
129. Institute for Clinical, Research Combination Therapy (Provigil + Avonex) to Treat Cognitive Problems in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210301 .	A2
130. Johns Hopkins, University & Biogen, Idec 2013. Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337427 .	A2
131. Johns Hopkins, University, Oregon, Health, Science, University, University of California, San Francisco, Washington University School of, Medicine, Mount Sinai	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

<p>School of, Medicine, University of, Pennsylvania, Yale, University, The Cleveland, Clinic, University of, Rochester, Stanford, University, University of, Virginia, Swedish Medical, Center, Anne Arundel Medical, Center, Brook, Suny Stony & Columbia, University 2015. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490502.</p>	
<p>132. Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport & Biogen, Idec 2009. Safety and Efficacy Study of Doxycycline in Combination With Interferon-B-1a to Treat Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00246324.</p>	A2
<p>133. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2008. Sativex Versus Placebo When Added to Existing Treatment for Central Neuropathic Pain in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391079.</p>	A2
<p>134. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2009. A Study of the Safety and Effectiveness of Sativex®, for the Relief of Symptoms of Spasticity in Subjects, From Phase B, With Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681538.</p>	A2
<p>135. Ltd, G. W. Pharmaceuticals 2016. Phase 3, 28-week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Safety and Efficacy Study of Nabiximols as an add-on Therapy in Subjects With Spasticity Due to Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868048.</p>	A2
<p>136. Merck, KGaA 2006. Study To Evaluate The Immunogenicity And Safety Of r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367484.</p>	A5
<p>137. Merck, KGaA 2008. A Study to Evaluate Rebif® New Formulation (Interferon-beta-1a) in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441103.</p>	A3
<p>138. Merck, KGaA 2008. A Postmarketing Surveillance (PMS) Study to Evaluate the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis (MS) With Interferon Beta 1a (Rebif®).</p>	A3

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142492 .	A2
139. Merck, KGaA 2008. Transition to Rebif New Formulation. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619307 .	
140. Merck, KGaA 2009. An Observational Study of Multiple Sclerosis (MS) Patients Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment With Mitoxantrone. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142518 .	A3
141. Merck, KGaA 2010. REbif FLEXible Dosing in Early Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404352 .	A1
142. Merck, KGaA 2010. Pharmacogenetic Trial and Long-term Follow-up of the PRISMS Trial (PRISMS-15). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034644 .	A5
143. Merck, KGaA 2011. Minocycline as add-on to Interferon Beta-1a IFN Beta-1a (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis RRMS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134627 .	A2
144. Merck, KGaA 2011. Tolerability of Rebif® (Interferon-beta 1-A) Therapy in Korean Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074346 .	A3
145. Merck, KGaA 2011. Rebif Compliance Support Program - Assessing Needs in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080573 .	A3
146. Merck, KGaA 2011. Long-term Follow-Up of Patients Who Participated in Study 27025 (REFLEX). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813709 .	A1
147. Merck, KGaA 2011. An Observational Study Comparing Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL) and Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument (MSQOL-54) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients on Long-term Rebif® Therapy. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141751 .	A2
148. Merck, KGaA 2013. An Observational Study to Evaluate Quality of Life (QoL) and Influence of Cognitive Status on QoL in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) During 2 Years Treatment With Rebif	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

New Formulation (RNF). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110993 .	A2
149. Merck, KGaA 2015. Supplementation of VigantOL® Oil Versus Placebo as Add-on in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Receiving Rebif® Treatment. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285401 .	A7
150. Merck, KGaA 2015. A Study of Rebif® in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064816 .	A2
151. Merck, KGaA 2015. A Phase 4 Study to Assess the Impact of Patient Support Program on Health Related Quality of Life and Adherence in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Administered Rebif® With the RebiSmart™ Device. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791244 .	A2
152. Merck, KGaA & Emd Inc, Canada 2014. Treatment Adherence When Using RebiSmart™ in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128075 .	A3
153. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2005. An Observational Study to Document the Effectiveness and Compatibility of Rebif 44 or 22 µg in the Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142557 .	A3
154. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2008. An Observational Study Evaluating Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif®) in Multiple Sclerosis (MS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142453 .	A3
155. Merck, KGaA & Gesellschaft für Therapieforschung mb, H. 2009. A Phase IV Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142466 .	A2
156. Merck, KGaA & Merck A.E, Greece 2012. An Observational Study for the Assessment of Compliance	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

and Persistence to Rebif® Therapy of Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS) and Evaluation of Potential Factors Influencing These Parameters. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112345 .	
157. Merck, KGaA, Merck A.E, Greece, Merck Oy, Finland, Merck B.V, Netherlands, Merck A.B, Sweden & Merck, S. A. Portugal 2011. Safety, Tolerability and Adherence With Rebif® New Formulation in Real Life Settings (STAR). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080027 .	A3
158. Merck, KGaA & Merck Serono Australia Pty, Ltd 2012. Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif® New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101776 .	A3
159. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2009. Assessment of Subject Use of the Rebiject II Injection Device According to Nurse Examination of Subject Accuracy in 10 Steps as a Dummy Demonstration. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195857 .	A2
160. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2010. Assessment of Patient Use of a New Device: RebiSmart. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195870 .	A2
161. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2012. An Observational, Retrospective, UK & Ireland Audit of Patient Adherence to Rebif® Injections Using the RebiSmart™ Injection Device. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601080 .	A2
162. Merck, KGaA & Merck Serono Limited, U. K. 2015. The Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services on Patient Reported Experience Measures (PREMs) and Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601119 .	A3
163. Merck, KGaA, Merck Serono, Norway & Smerud Medical Research International, A. S. 2012. A Scandinavian Non-interventional Study of Adherence to RebiSmart Administered Rebif New Formulation (RNF) Treatment in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Subjects.	A2

<p>http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125475.</p>	
<p>164. Merck, KGaA & Merck Serono S.A, Geneva 2013. An Observational Study for the Assessment of Adherence, Effectiveness and Convenience of Rebif® Treatment in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Using RebiSmart™. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108887.</p>	A2
<p>165. Merck, KGaA & Merck Serono S.A.S, France 2010. Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201343.</p>	A3
<p>166. Merck, KGaA & Merck Serono S.A.S, France 2015. A Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Supplementary Treatment With Cholecalciferol in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta-1a 44 µg 3 Times Weekly. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198132.</p>	A2
<p>167. Merck, KGaA & Merck Serono S.P.A, Italy 2016. Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514370.</p>	A2
<p>168. Merck, KGaA & Merck spol.s.r.o, Czech Republic 2013. Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Treated With Rebif®. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075880.</p>	A3
<p>169. MidAmerica Neuroscience, Institute & Consultants in, Neurology Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037115.</p>	A3
<p>170. MidAmerica Neuroscience, Institute, Consultants in, Neurology & Biogen, Idec Combination Therapy With Avonex and BiMonthly High Dose Intravenous Methotrexate in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037102.</p>	A5
<p>171. Mount Sinai School of, Medicine, Fred, Lublin, National Institute of Neurological, Disorders & Stroke 2012.</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>Combination Therapy in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (MS)CombiRx. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00211887.</p>	
<p>172. Multiple Sclerosis, Institute A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217295.</p>	A2
<p>173. National Institute of, Allergy, Infectious, Diseases & Autoimmunity Centers of, Excellence 2006. Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone and Albuterol. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039988.</p>	A3
<p>174. Neurognostics An fMRI Study of Treatment Optimization Comparing Two Disease Modifying Therapies Used to Treat Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398528.</p>	A5
<p>175. Northwestern, University 2011. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278655.</p>	A2
<p>176. Northwestern, University, Rush University Medical, Center, University of Sao, Paulo, Uppsala, University & Sheffield Teaching Hospitals, N. H. S. Foundation Trust 2016. Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273364.</p>	A2
<p>177. Novartis 2011. Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340834.</p>	A2
<p>178. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2012. A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216072.</p>	A2
<p>179. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2013. Evaluation of Patient Reported Outcomes in RRMS Patients Candidates for MS Therapy Change and Transitioned to Fingolimod 0.5 mg (EPOC).</p>	A2

<p>http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534182.</p>	A2
<p>180. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2014. Patients With RRMS:Candidates for MS Therapy Change. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317004.</p>	A2
<p>181. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2014. ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621269.</p>	A2
<p>182. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Fingolimod Versus Interferon Beta 1b in Cognitive Symptoms. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333501.</p>	A2
<p>183. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Evaluation of Patient Retention of Fingolimod vs. Currently Approved Disease Modifying Therapy in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623596.</p>	A2
<p>184. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2015. Efficacy of Fingolimod in de Novo Patients Versus Fingolimod in Patients Previously Treated With a First Line Disease Modifying Therapy. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498887.</p>	A2
<p>185. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2016. MS Study Evaluating Safety and Efficacy of Two Doses of Fingolimod Versus Copaxone. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01633112.</p>	A2
<p>186. Novartis & Novartis, Pharmaceuticals 2017. Safety and Efficacy of Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892722.</p>	A1
<p>187. Nuron Biotech, Inc 2013. Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of NU100 in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464905.</p>	A2
<p>188. Office of Rare, Diseases, National Center for Research, Resources & University of, Maryland Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004814.</p>	eingeschlossen A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

189. Ohio State, University, Aaron, Boster, Serono, E. M. D. & Pfizer 2012. Combination Therapy Using Cellcept and Rebif in RRMS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618527 .	
190. Ospedale Civico, Lugano & Claudio, Gobbi 2011. Natalizumab De-escalation With Interferon Beta-1b. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01144052 .	A2
191. Ospedale Civico, Lugano, Claudio, Gobbi & Bayer 2013. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701856 .	A2
192. Providence Multiple Sclerosis, Center & Biogen, Idec 2008. Safety/Effectiveness of Adding Monthly Dexamethasone to Weekly Avonex for MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232193 .	A1
193. Receptos, Inc 2017. Efficacy and Safety Study of RPC1063 in Relapsing Multiple Sclerosis (Radiance Study). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047734 .	A7
194. RedHill Biopharma, Limited 2015. Proof of Concept Study of RHB-104 as Add-On Therapy to Interferon Beta-1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717664 .	A2
195. Rennes University, Hospital, Bayer, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of, Pfizer & Farmades, Italy Evaluation of a New Therapeutic Strategy in Early and Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219908 .	A2
196. Research, I. N. C. & Bayer 2012. Betaseron Pregnancy Registry. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317564 .	A2
197. Revaluesio, Corporation 2016. Proof of Concept Study Evaluating RNS60 in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714089 .	A2
198. Rigshospitalet, Denmark, Melinda, Magyari & University of, Copenhagen 2011. REsPonse to Interferon-Alpha in InterfeRon- β Neutralizing Antibody Positive Multiple Sclerosis Patients.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

<p>http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171209.</p>	
<p>199. Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C. & Biogen, Idec 2014. Pilot Study to Assess Disease Stability in a Natalizumab to Dimethyl Fumarate Crossover Design. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945359.</p>	A2
<p>200. Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C., John F. Foley, M. D., Biogen, Idec & Elan, Pharmaceuticals 2013. Analysis of Lymphocyte Cell Surface Adhesion Marker Expression in Natalizumab Population With Active Control. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626248.</p>	A2
<p>201. Rutgers, The State University of New Jersey 2013. Immune Regulation in Multiple Sclerosis: MicroRNA and Antigen-Presenting Cells. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587690.</p>	A2
<p>202. Rutgers, The State University of New Jersey 2015. Immune Regulation in Multiple Sclerosis: The Effect of Glatiramer Acetate on MicroRNA Expression in Antigen-Presenting Cells. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993004.</p>	A2
<p>203. Rutgers, The State University of New Jersey, University of, Medicine & Dentistry of New, Jersey 2007. Phase IV Study, Betaseron Versus Copaxone for Relapsing Remitting or CIS Forms of MS Using Triple Dose Gad 3 T MRI. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176592.</p>	eingeschlossen
<p>204. Rutgers, The State University of New Jersey, University of, Medicine, Dentistry of New, Jersey & Bayer 2011. Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468182.</p>	A1
<p>205. Saint Francis, Care & Biogen, Idec 2014. Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injections. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641120.</p>	A5
<p>206. Sanofi 2006. FOCUS Fatigue Outcome in Copaxone USers. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267319.</p>	A5
<p>207. Sanofi 2009. Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Glatiramer Acetate in Subjects With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475865.</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

208.	Sanofi 2009. Phase II Study of Teriflunomide as Adjunctive Therapy to Interferon-beta in Subjects With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489489 .	A2
209.	Sanofi 2010. Long Term Safety of Teriflunomide When Added to Interferon-Beta or Glatiramer Acetate in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811395 .	A2
210.	Sanofi 2011. A Study Comparing the Effectiveness and Safety of Teriflunomide and Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883337 .	A2
211.	Sanofi 2012. Study to Investigate the Immune Response to Influenza Vaccine in Patients With Multiple Sclerosis on Teriflunomide. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403376 .	A2
212.	Sanofi 2013. Efficacy and Safety of Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis and Treated With Interferon-beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252355 .	A2
213.	Sanofi, Genzyme, a Sanofi Company & Bayer 2016. An Extension Protocol for Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930553 .	A2
214.	Serono, E. M. D. Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations on Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis (RR MS) Subjects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101959 .	A3
215.	Serono, E. M. D. 2009. 12-week Study to Evaluate RebiSmart™ Suitability for Self Injection in Relapsing Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735007 .	A2
216.	Serono, E. M. D. 2009. Rebif New Formulation (RNF) Quality of Life (QOL) Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472797 .	A2
217.	Serono, E. M. D. 2010. The REbif® vs Glatiramer Acetate in Relapsing Multiple Sclerosis Pharmacogenetics Trial.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034579 .	A2
218. Serono, E. M. D. 2010. A Multicenter, Open-label, RebiSmart™ Autoinjector Ease of Use Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036165 .	A2
219. Serono, E. M. D. 2010. The Multicenter, Open-label, Single-use Autoinjector Convenience Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958009 .	A2
220. Serono, E. M. D. 2011. A Phase 2 Study of Cladribine Add-on to Interferon-beta (IFN-beta) Therapy in Multiple Sclerosis (MS) Subjects With Active Disease (ONWARD). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436826 .	A1
221. Serono, E. M. D. 2011. Retrospective Cohort Study of Rebif® Use in Pediatric Multiple Sclerosis (MS) Subjects (REPLAY). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207648 .	A2
222. Serono, E. M. D. 2011. Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725985 .	A3
223. Serono, E. M. D. 2012. Rebif Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Immunology Pilot Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085318 .	A7
224. Serono, E. M. D. 2015. Rebif® Rebidose® Versus Rebiject II® Ease-of-Use. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02019550 .	A2
225. Serono, E. M. D. 2015. Adherence Trial With MS LifeLines® Services. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905527 .	A2
226. Serono, E. M. D. 2016. Efficacy, Safety, and Tolerability of Plovamer Acetate (Pathway 1). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963611 .	A7
227. Serono, E. M. D. 2017. RESOund: REbif Satisfaction On Discontinuing Oral Dimethyl Fumarate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117050 .	eingeschlossen
228. Serono, E. M. D. & Merck Serono International, S. A. 2002. A Study of Rebif® Compared With Avonex® in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292266 .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

229. Serono, E. M. D. & Merck Serono International, S. A. 2002. Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292253 .	
230. Serono, E. M. D. & Pfizer Rebif® Versus Copaxone® in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078338 .	eingeschlossen
231. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. RNF and Betaseron® Tolerability Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428584 .	A3
232. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. Rebif New Formulation (RNF) in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110396 .	A5
233. Serono, E. M. D. & Pfizer 2007. Rebif® Pregnancy Registry. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338741 .	A5
234. Sheba Medical, Center Gait Evaluation in Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331747 .	A3
235. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer, Center 2014. High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939549 .	A2
236. State University of New York at Buffalo & Biogen, Idec Effect of Interferon Beta-1a (Avonex®) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463710 .	A3
237. Stony Brook, University & Teva Pharmaceuticals, U. S. A. 2011. Mindfulness Based Stress Reduction in Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419301 .	A2
238. Sun Yat-sen, University & Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University 2015. Characteristic Study on Chinese Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818103 .	A2
239. Synthon, B. V. 2015. Efficacy and Safety of GTR in Comparison to Copaxone®.	A4

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489254 .	A2
240. System, O. S. F. Healthcare 2014. Correlation Between Relapses in Multiple Sclerosis (MS) and Vitamin D Intake. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994018 .	
241. Tehran University of Medical, Sciences 2008. Simvastatin in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients Using Avonex Compared to Placebo. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668343 .	A2
242. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone for Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203073 .	A3
243. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Test the Effectiveness and Safety of a New Higher 40mg Dose of Copaxone® Compared to Copaxone® 20mg, the Currently Approved Dose. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202982 .	A3
244. Teva Pharmaceutical, Industries 2005. A Study to Evaluate the Impact of Using Warm Compress Prior to Daily Injections of Copaxone®. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00239993 .	A3
245. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With Minocycline. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203112 .	A2
246. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. Safety and Efficacy Study of Copaxone Administered in Combination With N-Acetylcysteine. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203099 .	A2
247. Teva Pharmaceutical, Industries 2006. A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Taking an Antihistamine (Zyrtec®) or Placebo Prior to Daily Injections of Copaxone®. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240032 .	A2
248. Teva Pharmaceutical, Industries 2007. Randomized Study Designed to Look at Disease Progression Using 2 Currently FDA Approved Drugs for the Treatment of RRMS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202995 .	A4
	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

249.	Teva Pharmaceutical, Industries 2007. Evaluate Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666224 .	
250.	Teva Pharmaceutical, Industries 2008. Clinical Trial Comparing Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) With Two Doses of Glatiramer Acetate (GA). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337779 .	A2
251.	Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Assessment Study of Steroid Effect in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203047 .	A3
252.	Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Safety of New Formulation of Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947752 .	A2
253.	Teva Pharmaceutical, Industries 2009. A Study to Evaluate the Long Term Safety and Effectiveness of Novantrone Therapy Followed by Copaxone Treatment for Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203086 .	A2
254.	Teva Pharmaceutical, Industries 2009. Determine Impact of Multiple NAb Tests on Treatment Compared to Usual Care of MS Patients on High-dose IFN Therapy. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336557 .	A2
255.	Teva Pharmaceutical, Industries 2011. BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605215 .	A2
256.	Teva Pharmaceutical, Industries 2012. An Efficacy, Safety and Tolerability Study of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml New Formulation Administered Daily by Subcutaneous (SC) Injection in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578785 .	A3
257.	Teva Pharmaceutical, Industries 2013. A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404117 .	A3
258. Teva Pharmaceutical, Industries 2014. Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874145 .	
259. Teva Pharmaceutical, Industries 2014. A Study to Evaluate 2 Doses Of Oral Administration Of Laquinimod Compared to Interferon β -1a Administered by Injection in Participants With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975298 .	A2
260. Teva Pharmaceutical, Industries 2015. A Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate (GA) Injection 40 mg Administered Three Times a Week Compared to Placebo. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067521 .	A2
261. Teva Pharmaceutical, Industries 2015. Copaxone® Study to Follow Patients From the First Original Study for Safety and Effectiveness. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203021 .	A5
262. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2005. A Study to Evaluate the Impact on Skin (Injection Site) Reactions of Using Alcohol Wipes Prior to Daily Injections of Copaxone®. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00220922 .	A2
263. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2007. A Study Comparing Shared Solutions® Plus MS Center Support Versus Shared Solutions® Alone. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240006 .	A2
264. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2008. A Study to Evaluate Readiness to Self-inject on Adherence and Compliance to Copaxone® Therapy. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238654 .	A5
265. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2010. Evaluation of Two Glatiramer Acetate (GA) Formulations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167426 .	A2
	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

266. Teva Pharmaceutical, Industries & Teva Neuroscience, Inc 2012. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819000 .	
267. Trio Medicines, Ltd & Biogen, Idec 2001. Avonex®: Safety, Blood Levels and Effects. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863069 .	A3
268. Trophos, Hôpital de la, Timone, Sgs & Services, Stragen 2014. Safety Study of Olesoxime in Patients With Stable Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon Beta. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808885 .	A2
269. University at, Buffalo 2010. Effect of Adrenocorticotropin Injection With Weekly Interferon Beta in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986960 .	A2
270. University at, Buffalo 2013. A Longitudinal Study of Effect of Copaxone in RRMS Over 24 Months. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695434 .	A2
271. University at, Buffalo, Biogen, Idec, Jacobs Neurological, Institute & Charles University, Czech Republic 2011. Evaluation of Brain Atrophy in CIS Patients on Avonex. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592474 .	A5
272. University at, Buffalo, Charles University, Czech Republic & General University Hospital, Prague 2009. Assessment of Lesion Activity Analysis in the Avonex- Steroid Azathioprine (ASA) Study. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628315 .	A2
273. University at, Buffalo & Teva Neuroscience, Inc 2010. Comparison of 1.5T vs. 3T Protocols After Treatment With Glatiramer Acetate (GA). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937157 .	A5
274. University at, Buffalo & Teva Pharmaceuticals, U. S. A. 2014. Studying the Effects of Copaxone on Retinal Health Using Optical Tomography Over 24 Months. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02017808 .	A7
275. University Hospital Inselspital, Berne, Cro: PharmaPart Ag, Bahnhofstrasse P. O. Box C. H. Thalwil & Laboratory:	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>Viollier, A. G. Spalenring Postfach Basel 2009. Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-Beta-1b. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942591.</p>	
<p>276. University Hospital Inselspital, Berne, Viollier Ag, Basel Switzerland & PharmaPart GmbH, Thalwil Switzerland 2010. Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111656.</p>	A3
<p>277. University of British, Columbia & Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc Bayer Schering Pharma 2011. Effect of Aerobic Exercise on Side Effects of Disease Modifying Therapy With Subcutaneous Interferon-b1b in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122056.</p>	A2
<p>278. University of British, Columbia, Canadian Institutes of Health, Research, Canada Foundation for, Innovation, Genome, Canada & British Columbia Clinical Genomics, Network 2015. Pharmacogenomics of Drug Safety in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118130.</p>	A2
<p>279. University of, Calgary & Neuroscience, Canada 2011. Neuroprotection and Repair in Optic Neuritis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073813.</p>	A2
<p>280. University of California, Los Angeles, Washington University School of, Medicine, University of Texas Southwestern Medical, Center, Ohio State, University, University of, Medicine, Dentistry of New, Jersey, University of, Chicago, Western Institute for Biomedical Research, Salt Lake City U. T., Johns Hopkins, University, University of, Kansas, University of Minnesota, Clinical, Translational Science, Institute, Mayo, Clinic, University of Colorado, Aurora, University of New, Mexico, University of, Pennsylvania, Dartmouth Medical School, Lebanon N. H., National Multiple Sclerosis, Society, National Institutes of, Health & Synthetic Biologics, Ann Arbor M. I. 2014. A Combination Trial of Copaxone Plus Estriol in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451204.</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

281.	University of California, San Francisco, National Multiple Sclerosis, Society, Oregon, Health & Science, University 2012. Neuroprotection With Riluzole Patients With Early Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00501943 .	A3
282.	University of California, San Francisco, National Multiple Sclerosis, Society & Teva Neuroscience, Inc 2012. Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819195 .	A3
283.	University of Colorado, Denver & Rocky Mountain Ms Research Group, L. L. C. 2014. Comparison of Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy for MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569451 .	A2
284.	University of, Kansas, Nancy Hammond, M. D. & Kansas City Area Life Sciences Institute, Inc 2009. Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490906 .	A3
285.	University of, Kansas, Sharon Lynch, M. D. & Serono, E. M. D. 2011. Cognitive Effects of Immunomodulatory Drugs in MS. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229502 .	A5
286.	University of, Nebraska & Teva Pharmaceutical, Industries 2010. The Effects of Ethyl-Alpha-Guanido-Methyl Ethanoate on Skin Reactions From Glatiramer Acetate Injections. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988988 .	A2
287.	University of North Carolina, Chapel Hill 2007. EARLY IFN β -1a and Atorvastatin Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137176 .	A3
288.	University of North Carolina, Chapel Hill 2010. Characterization of Interferon Beta -1 β -Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630721 .	A3
289.	University of North Carolina, Chapel Hill & University of North, Carolina 2007. EARLY IFN β -1a and Simvastatin Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis.	A3

http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146068 .	A7
290. University of South, Florida & Biogen, Idec 2015. Adherence to Treatment With Tecfidera™ in Multiple Sclerosis Patients. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099370 .	
291. University of South, Florida & Serono, E. M. D. The Role of Serum Leptin Levels in Multiple Sclerosis Disease Activity While on Interferon Beta 1a (Rebif) Treatment. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067573 .	A2
292. University of Southern, California 2013. Clinical 15 Months Study Comparing Monthly Pulse ACTH (Acthar Gel) Therapy With Monthly Methylprednisolone (MP, Solumedrol) for Multiple Sclerosis (MS) Patients Who Are on Regular Beta-interferons (Avonex, Betaseron or Rebif). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049451 .	A2
293. University of Southern, California & Teva Pharmaceuticals, U. S. A. 2013. Glatiramer Acetate for Multiple Sclerosis With Autoimmune Comorbidities. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456416 .	A3
294. University of, Turku 2011. Colecalciferol as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339676 .	A2
295. University of, Turku & Bayer 2011. Colecalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administered Interferon-beta-1b for Treatment of Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432704 .	A2
296. University of Texas Southwestern Medical, Center & Aspreva, Pharmaceuticals 2009. Safety and Efficacy of Cellcept and Avonex as Combination Treatment in Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324506 .	A2
297. University of Texas Southwestern Medical, Center, Roche Pharma, A. G. & Biogen, Idec 2007. Safety Study of Combination Therapy With Intramuscular Avonex and Oral Cellcept in Patients With Multiple Sclerosis. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223301 .	A2
298. University of Texas Southwestern Medical, Center, Teva	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

Pharmaceutical, Industries, The University of Texas Health Science Center, Houston, University of Alabama at Birmingham & Charite University, Berlin Germany 2015. Alternative Treatment Paradigm for Natalizumab Trial. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710228 .	A2
299. University of Turin, Italy & Dimensione Ricerca, s r l Optimizing IFN Beta - 1B Dose. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473213 .	A2
300. Washington Neuropsychology Research, Group & Genzyme, a Sanofi Company 2011. Comparison of Campath and Rebif Treatment on Cognition in Multiple Sclerosis (MS). http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914758 .	A3
301. Waukesha Memorial, Hospital & The Cleveland, Clinic 2012. fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Recently Diagnosed Multiple Sclerosis (MS) Patients to Controls. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391352 .	A2
302. Wayne State, University Exploratory Study to Investigate the Reparative and Regenerative Potential of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Participating in the CARE MS I and MS II Studies. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020370 .	

4.2 Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister EUCTR

Tabelle 10: Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister EUCTR

Registereinträge	Ausschlussgrund (A1-A7)
1. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Switch To RltuXimab in MS A phase 2 open label study of Rituximab in MS patients previously treated with self-injectibles using a target based therapy approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023021-38/SE .	A2
2. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

New Formulation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008554-23/SE .	
3. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001437-16/DE .	A2
4. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005086-12/DE .	A2
5. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024017-31/IT .	A2
6. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 16-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of rivastigmine (Exelon® patch 10 cm ²) on cognitive deficits in patients with multiple sclerosis, followed by a 1-year open-label treatment phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007015-32/DE .	A2
7. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001026-89/DE .	A3
8. Register, E. U. Clinical Trials 2013. The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003570-89/NL .	A5
9. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004903-39/GB .	A1
10. Register, E. U. Clinical Trials 2013. multinational,	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016087-37/GB.</p>	A3
<p>11. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Immunoablation with Cyclophosphamide at high dosage and Rabbit antithymoglobulin followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002562-19/IT.</p>	A2
<p>12. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Evaluation of efficacy, safety and tolerability of an ADd-on therapy with Cianocabalamine Vitamin B12 plus Calcium levofolate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients Already in treatment with Nterferon beta over a period of 24 months for a better lonterm outCome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-006071-12/IT.</p>	A2
<p>13. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon á 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015556-15/DE.</p>	A2
<p>14. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Efficacy, safety and tolerability of Atorvastatin 40 mg in patients with Relapsing-remitting multiple sclerosis in treAtment with INterferoN-betA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001009-25/IT.</p>	A2
<p>15. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif© New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003037-32/DE.</p>	A3
<p>16. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase IIIb, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Cladribine in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Completed Trial 25643 (CLARITY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

search/trial/2007-000381-20/DE.	
17. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, Randomized, Multi-center, Parallel-group, Rater-blinded Study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.5 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg Plovamer Acetate Doses Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002283-25/IT .	A2
18. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013129-41/NL .	A1
19. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEReNt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015007-97/IT .	A3
20. Register, E. U. Clinical Trials 2013. multicentee randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004937-13/IT .	A2
21. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001161-14/DE .	A2
22. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A long term follow up of relapsing remitting multiple sclerosis patients who have been treated with intereron beta -1b (Betaferon) at least 5 years. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005211-21/FI .	A3
23. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 1/2 Randomized, Dose-finding Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

005475-16/GB.	
24. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-003799-13/GB .	A3
25. Register, E. U. Clinical Trials 2013. BENEFIT 11 a long-term, follow-up study (16401) of the BENEFIT (304747), BENEFIT Follow-up (305207) Studies and BENEFIT Extension (311129) Study to further evaluate the progress of patients with first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005262-35/GB .	A1
26. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex® (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003098-42/CZ .	A3
27. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023023-19/DE .	A2
28. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II, multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety and efficacy of three different oral doses of MT-1303 administered for a period of 24 weeks in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002470-31/GB .	A2
29. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Experimental clinical open study, randomized, experimental group vs control group, for the evaluation of tolerability and the effects on magnetic resonance parameters and cognitive functions of memantine in patients at early stage of relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000503-15/IT .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

30.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-Group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of laquinimod over placebo in a double-blind design and of a reference arm of Interferon α -1a (Avonex [®]) in a rater-blinded design. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-005450-23/DE .	A2
31.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000606-23/ES .	A5
32.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi-centre, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Minocycline versus placebo as add-on therapy in patients who are on treatment with Interferon-beta-1a 44mcg tiw (Rebif [®]) for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004289-18/FL .	A2
33.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Nerispidine 50 mg, 100 mg, and 200 mg in Patients with Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001999-67/DE .	A2
34.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000337-12/HU .	A3
35.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, single visit, exploratory pharmacogenetic trial and long-term follow-up of the PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015502-19/DE .	A5
36.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with	A4

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera[®] durch Biogen Idec GmbH

	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml new formulation administered daily by subcutaneous (SC) injection. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005550-57/GR .	
37.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001162-32/DE .	A2
38.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. An Extension Protocol For Multiple Sclerosis Patients Who Participated in Genzyme-Sponsored Studies of Alemtuzumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010788-18/DE .	A2
39.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Study to investigate the immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis on teriflunomide treatment and using a population of patients with multiple sclerosis as a reference. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001160-21/DE .	A2
40.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000888-27/DE .	A2
41.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000463-94/HU .	A3
42.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	Concurrently with Avonex®. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-006262-40/NL .	
43.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS).A.4.1 Sponsor's protocol code number GA/7025. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000462-13/HU .	A2
44.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon á 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012500-11/DE .	A2
45.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. High-field structural and functional MRI to investigate the substrates of fatigue in multiple sclerosis and to monitor the effect of tailored treatments.Pharmacological substudy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023678-38/IT .	A2
46.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Exploratory trial to evaluate the risk-benefit ratio of the use of mitoxantrone in patients under treatment with high dose interferon-beta-1a for relapsing-remitting or relapsing secondary progressive multiple sclerosis with high activity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001286-17/PT .	A2
47.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000762-13/IT .	A2
48.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. Duplikat? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000759-40/IT .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

49. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study Investigating Simvastatin as an add-on Treatment to Copaxone for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis in patients treated with Copaxone for at least 3 months Study Phase: III. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001827-21/DK .	A2
50. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Exploratory Open Label Study to Investigate the Effect of Teriflunomide on Immune Cell Subsets in the Blood of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005324-16/DE .	A2
51. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Proof of Mechanism Study to Assess the Potential of GSK239512 to Remyelinate Lesions in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003627-38/DE .	A2
52. Register, E. U. Clinical Trials 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 æg or 500 æg or open-label Betaseron/Betaferon 250 æg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 æg version: final internal approved. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005270-47/DE .	A2
53. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002037-20/DE .	A2
54. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003697-10/DE .	eingeschlossen
55. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	(RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018084-27/DE .	A2
56.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon á-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000704-17/DE .	A2
57.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferoná-1a (IFNá-1a, Rebif®) therapy in the induction of tolerance to IFNá in MS patients with neutralising antibodies (NABs) to subcutaneous IFNá-1a (Rebif® or Avonex®). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000256-26/GB .	A3
58.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004452-36/DE .	A2
59.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006226-34/DE .	A2
60.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004165-41/GB .	A2
61.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

search/trial/2006-002982-38/DE.	
62. Register, E. U. Clinical Trials 2013. REsPons p† interferon-Alfa hos InterfeRon-á-neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016824-29/DK .	A2
63. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif® New Formulation (REFLEXION). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004954-34/DE .	A1
64. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006333-27/DE .	A2
65. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003706-33/DE .	A2
66. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A prospective, open label, non-randomised, clinical trial to determine if natalizumab (Tysabri) improves ambulatory measures in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-009503-19/BE .	A2
67. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ?Vitamin D as add-on treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: an unicentric, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004602-97/ES .	A2
68. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies (NABs) to IFNB-1a (Rebif). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

005751-18/GB.	
69. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Sclerosis Subjects with Active Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003366-33/IT .	A2
70. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006338-32/DE .	A2
71. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Long-term extension of the multinational, double-blind, placebo controlled study PDY6045 and PDY6046 to document the safety of teriflunomide when added to treatment with interferon-beta or glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis with relapses. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003997-24/GB .	A2
72. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023677-19/IT .	A2
73. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Four-arm, Multicenter, Dose-finding Study to Assess the Safety and Efficacy of Three Dose Levels of AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine) in the Treatment of Central Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002178-22/GB .	A2
74. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-center double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis who are treated with interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023172-12/DE .	A2
75. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Sunphenon (Epigallocatechin-Gallate) in relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

search/trial/2006-006323-39/DE.	
76. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011088-35/DE .	A1
77. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017490-38/DE .	A2
78. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A prospective, multicentre, open label, exploratory study to investigate the ability of the Heidelberg Assay Panel and the B-cell/Antibody Response Panel to predict the clinical effect of Octagam 5% in subjects with relapsing/remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004579-22/DE .	A2
79. Register, E. U. Clinical Trials 2013. CogniMS: observational study to assess cognition in patients with early Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005989-37/DE .	A5
80. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005972-42/DE .	A2
81. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Haematopoietic Stem Cell Therapy for Patients with Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study Duplikat? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023560-40/DE .	A2
82. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

020337-99/DE.	
83. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon á-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005677-23/IT .	A2
84. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001008-37/SE .	A2
85. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif©) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. Duplikat? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020315-36/DE .	A2
86. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Monitoring natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a monocentric, prospective, one year, baseline-to-treatment, open-label, single group pilot trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000411-91/DE .	A2
87. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An Open-label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Natalizumab Following Re-Initiation of Dosing in Multiple Sclerosis Subjects Who Have Completed Study C-1801 or C-1802 and a Dosing Suspension Safety Evaluation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004061-41/DE .	A2
88. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartridge (BRIDGE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013333-24/IT .	A2
89. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Observational Study of Early Interferon beta 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS (SET Study).	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001281-13/CZ.</p>	
<p>90. Register, E. U. Clinical Trials 2013. SAFETY, TOLERABILITY AND MECHANISM OF ACTION OF BOSWELLIC ACIDS (BA) IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS): A MRI-CONTROLLED, MULTICENTER, BASELINE-TO-TREATMENT, 32-WEEKS, OPEN-LABEL, PHASE IIA TRIAL IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS OR CLINICALLY ISOLATED SYNDROME. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-014724-32/DE.</p>	A2
<p>91. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya®. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004787-30/DE.</p>	A2
<p>92. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A three-arm, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of Vigantol® oil as add-on therapy in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis receiving treatment with 44 µg tiw of Rebif® SOLAR Supplementation of VigantOL® Oil versus Placebo as Add-on in Patients with Relapsing-Remitting MS receiving Rebif® treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020328-23/DE.</p>	A2
<p>93. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001540-23/SE.</p>	A1
<p>94. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A 1-year, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy of zoledronic acid 5 mg (Aclasta®) on bone mineral density in patients with multiple sclerosis followed by a 1-year open-label treatment phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011888-37/DE.</p>	A2
<p>95. Register, E. U. Clinical Trials 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

012716-40/DE.	
96. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of BIIB019, Daclizumab High Yield Process (DAC HYP), Monotherapy in Subjects With Multiple Sclerosis Who Have Completed Study 205MS301. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003176-39/DE .	A2
97. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Collecalciferol as an Add-on Treatment to Subcutaneously-Administred Interferon-beta-1b for Treatment MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001958-99/DE .	A2
98. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004130-14/AT .	A2
99. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group Phase II study in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to evaluate the safety, tolerability, and effects of two doses of CDP323 over 24 weeks with a rater-blind MRI follow-up over 12 weeks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002204-33/DE .	A2
100. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ESTABLISH TOLERANCE IN MS WITH PEPTIDE-PULSED, PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS - A MRI-CONTROLLED, SINGLE CENTER, BASELINE-TO-TREATMENT CROSS-OVER, PHASE I/IIA TRIAL IN RELAPSING-REMITTING MS PATIENTS - ETIMS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004408-29/DE .	A2
101. Register, E. U. Clinical Trials 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000499-25/DE .	A2
102. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A PHASE 2/3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

<p>CONTROLLED (PART A) AND DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED (PART B), PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF RPC1063 ADMINISTERED ORALLY TO RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002714-40/IT.</p>	A2
<p>103. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002683-24/IT.</p>	A2
<p>104. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with glatiramer acetate in subjects with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004893-29/DE.</p>	A2
<p>105. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013284-19/AT.</p>	A2
<p>106. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Relationship between IL-6 and TNF- polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017003-28/IT.</p>	A3
<p>107. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A randomized, multinational, double-blind, placebo-controlled, parallel-group design pilot study to estimate the tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of teriflunomide for 24 weeks when added to treatment with interferon-beta in subjects with multiple sclerosis Duplikat? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003134-14/DE.</p>	A2
<p>108. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment to Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

003930-16/DK.	
109. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Randomized, single-blind, clinical and MRI study for evaluation of safety and efficacy of N-Acetyl Cysteine (NAC) associated with high-dose beta-Interferon in Relapsing-Remitting (RR) multiple sclerosis patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000955-90/IT .	A2
110. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007162-32/IT .	A2
111. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiplen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zur Standardtherapie. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004403-37/DE .	A1
112. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024477-39/DE .	A2
113. Register, E. U. Clinical Trials 2013. ETUDE MULTICENTRIQUE, RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE VERSUS PLACEBO EVALUANT L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ADDITIONNEL PAR CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES RECURRENTE (SEP-R) TRAITES PAR INTERFERON BETA 1A 44 µg 3 FOIS PAR SEMAINE PAR VOIE SOUS-CUTANEE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013695-46/FR .	A2
114. Register, E. U. Clinical Trials 2013. EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000150-31/IT .	A3
115. Register, E. U. Clinical Trials 2013. An open-label, multicenter extension study to evaluate the safety and tolerability of natalizumab in subjects with multiple sclerosis who have completed studies C-1801, C-1802, or	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

C-1803.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000047-18/SE .	
116.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Subcutaneous Daclizumab in Patients with Active, Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001567-55/DE .	A2
117.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A placebo controlled, parallel group, randomised withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term GW-1000-02 (Sativex®). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002138-13/GB .	A2
118.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Flupirtin as Oral Treatment in MS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005262-39/DE .	A2
119.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase I/II Study of Pixantrone in Patients with an Aggressive Relapsing Remitting (RR) or Secondary Progressive (SP) Multiple Sclerosis (PIXAMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003086-40/FR .	A2
120.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010661-23/IT .	A2
121.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. Keratinocyte Growth Factor - promoting thymic reconstitution and preventing autoimmunity after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. CAM-THY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005606-30/GB .	A2
122.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A Phase I/II Open-Label study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of FP-1201 (Recombinant Human Interferon Beta) in the treatment of patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000140-13/GB .	A1
123.	Register, E. U. Clinical Trials 2013. A multi-centre, open-label, non-randomised, parallel group clinical trial to	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>assess the efficacy of fingolimod in naïve patients versus fingolimod in patients previously treated with interferons or glatiramer acetate, based on the presence of relapses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003484-30/ES.</p>	
<p>124. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase II double-blind, randomised, placebo-controlled trial of neuroprotection with phenytoin in acute optic neuritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003475-11/GB.</p>	A1
<p>125. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Evaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique chez des patients ... fort risque, récurrent, ... la phase initiale de la sclérose en plaques : traitement séquentiel par mitoxantrone (Elsep 10mg/m² par mois pendant 6 mois) puis interféron bêta-1a (Rebif 440µg 3 fois par semaine) versus interféron bêta-1a seul. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001601-10/FR.</p>	A2
<p>126. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A phase I/II feasibility trial to assess the safety, immunological activity and efficacy of TroVax plus interferon alpha in patients with advanced or metastatic renal cell cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000753-22/GB.</p>	A2
<p>127. Register, E. U. Clinical Trials 2013. Mycophenolate sodium (Myfortic®) in the Treatment of Uveitis: a Pilot Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004709-24/NL.</p>	A2
<p>128. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003696-12.</p>	eingeschlossen
<p>129. Register, E. U. Clinical Trials 2014. ROLE OF ENDOTHELIAL INFLAMMATION IN DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000254-11.</p>	A7
<p>130. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Regulation of the stress-axis by vitamin D3 in subjects with multiple sclerosis; a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

search/search?query=eudract_number:2014-000728-97.	
131. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Phase 4, Randomized, Double-Blind Study with a Safety Extension Period to Evaluate the Effect of Aspirin on Flushing Events in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated with Tecfidera™ (dimethyl fumarate) delayed-release capsules (ASSURE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001895-40 .	A7
132. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002318-11 .	A1
133. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekly in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15 .	A7
134. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Control (Rater Blinded) Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 2 Doses of Oral administration of Laquinimod (0.6 mg/day or 1.2 mg/day) compared to Interferon β-1a administered Intra Muscular Once Weekly in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002082-19 .	A7
135. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real World Setting (PROTEC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001656-35 .	A7
136. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia Pacific Region and Other Countries With Relapsing-	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004533-32 .	
137.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004753-14 .	A5
138.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000663-99 .	A5
139.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004626-28 .	A7
140.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in multiple sclerosis patients on interferon-beta treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005450-30 .	A7
141.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. Multicenter, open-label, 12 weeks, phaseIV pRospective randomized study aimed at evaLuating whether sc IFN beta 1a (Rebif®) administered In the morning may affEct the severity of Flu-like syndrome and patient perceived invisible symptoms in subjects with relapsing multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004450-21 .	A7
142.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekly in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83 .	A7
143.	Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Multicenter, Masked, Randomized, Sham-controlled, Paired-eye Comparison, 12-Month (Plus 12-Month Extension) Study to Evaluate the Safety and Effects on Retinal Structure	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

and Visual Function of Brimonidine Tartrate Posterior Segment Drug Delivery System (Brimonidine Tartrate PS DDS) Applicator System in Patients with Geographic Atrophy from Age-related Macular Degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001487-37 .	
144. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A PHASE Ib/II, MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-MASKED, SHAM INJECTION-CONTROLLED STUDY OF SAFETY, TOLERABILITY, AND EVIDENCE OF ACTIVITY OF FCFD4514S INTRAVITREAL INJECTIONS ADMINISTERED MONTHLY OR EVERY OTHER MONTH TO PATIENTS WITH GEOGRAPHIC ATROPHY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019183-36 .	A1
145. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Dota-Toc-(68Ga) dans les tumeurs endocrines digestives. Intérêt de l'imagerie TEP-TDM. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002610-19 .	A1
146. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A phase II, single-centre, randomised, single-blind, study to evaluate Vi-CRM197 against historical unvaccinated controls in a healthy adult challenge model, with a Vi-PS vaccine control arm. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003653-26 .	A1
147. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Optimized Phase III Trial of Immuno-stimulation with Maraviroc, a CCR5 antagonist, combined with Anti Retroviral Therapy (cART) in advanced, Late diagnosed HIV-1 infected patients with an AIDS-defining event and/or CD4 counts below 200 cells/mm3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022293-14 .	A1
148. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Randomized, Controlled, Parallel Group, Double Blind Trial to Compare the Use of Deep or Standard Neuromuscular Blockade in Combination With Low or Standard Insufflation Pressures Using a 2x2 Factorial Design in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy (Protocol No. MK-8616-076-00 also known as SCH 900616, P07982). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001886-33 .	A1
149. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

search/search?query=eudract_number:2010-019690-15.	
150. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16 .	A1
151. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF FILIBUVIR PLUS PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT NAÏVE, HCV GENOTYPE 1 INFECTED SUBJECTS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009214-40 .	A1
152. Register, E. U. Clinical Trials 2014. Antiviral effect, safety and pharmacokinetics of BI 201335 NA in hepatitis C virus genotype 1 infected treatment-naïve and treatment-experienced patients for 24 weeks as combination therapy with pegylated interferon- α 2a and ribavirin (doubleblinded, randomised, placebo-controlled, Phase II). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003538-11 .	A1

4.3 Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister ICTRP

Tabelle 11: Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister ICTRP

Registereinträge	Ausschlussgrund (A1-A7)
1. Ictrp 2014. A Multicenter, Retrospective, Observational Study Evaluating Real-world Clinical Outcomes in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients Who Transition From Tysabri® (Natalizumab) to Tecfidera® (Dimethyl Fumarate). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159573 .	A7
2. Ictrp 2014. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on disability and quality of life in multiple sclerosis: A Randomized Clinical Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201404195280N16 .	A1
3. Ictrp 2014. BETA EVAL - The New BETACONNECT® Auto-	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	injector: Adherence and EVALuation of MS Patients Treated With Betaferon®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02121444 .	A7
4.	Ictrp 2014. Treatment Satisfaction in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Following Treatment Change From Tecfidera™ to Rebif® 44 mcg Subcutaneously (sc) Three Times Weekly (Tiw). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02117050 .	A7
5.	Ictrp 2014. ROLE OF ENDOTHELIAL INFLAMMATION IN DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2014-000254-11-DK .	A5
6.	Ictrp 2014. A Randomized, Open-Label Study to Assess the Effects of BG00012 on the Immune Response to Vaccination and on Lymphocyte Subsets in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097849 .	A7
7.	Ictrp 2014. Open-Label, Randomized, Multicenter, Multiple-Dose, Active Controlled, Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Children From 10 to Less Than 18 Years of Age With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002318-11-IT .	A1
8.	Ictrp 2014. A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Fatigue in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis During Treatment With Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) Delayed-Release Capsules or With a Standard of Care Reference Treatment (TECNERGY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02090348 .	A7
9.	Ictrp 2014. A Phase 4, Randomized, Double-Blind Study with a Safety Extension Period to Evaluate the Effect of Aspirin on Flushing Events in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated with Tecfidera™ (dimethyl fumarate) delayed-release capsules (ASSURE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-001895-40-IE .	A7
10.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-blind Controlled Study to Determine the Effectiveness, Safety and Tolerability of Actoferon® Compared to Betaferon® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS).	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013030512398N2 .	
11.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-blind Controlled Study to Determine the Effectiveness, Safety and Tolerability of Actorif® Compared to Rebif® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013030512398N3 .	A7
12.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-blind Controlled Study to Determine the Effectiveness, Safety and Tolerability of Actovex® Compared to Avonex® in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013020812398N1 .	A7
13.	Ictrp 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekly in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis - Efficacy and safety of ONO-4641 versus Interferon-β-1a in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003126-83-BG .	A7
14.	Ictrp 2014. Tolerability and Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis Switched to Intramuscular Interferon Beta 1a Autoinjector (Avonex® Pen™). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02076841 .	A7
15.	Ictrp 2014. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekly in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - Efficacy and safety of ONO-4641 versus Interferon-β-1a in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002351-15-EE .	A7
16.	Ictrp 2014. Multicenter, Open-label, 12 Week, Phase IV Prospective Randomized Study Aimed at Evaluating Whether sc IFN Beta 1a (Rebif®) Administered in the Morning May Affect the Severity of Flu-like Syndrome and Patient-perceived Invisible Symptoms in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02064816 .	A7
17.	Ictrp 2014. A Phase IV, Randomized, Prospective, US-based,	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	Multicenter, Cross-over Study Evaluating Subject Ease-of-use With Rebif® Rebidose® and Rebiject II® Autoinjectors in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated With REBIF® 44 mcg Subcutaneously Three Times a Week. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02019550 .	A7
18.	Ictrp 2014. Does targeting of S1P receptors reduce microglial activation in multiple sclerosis? http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004626-28-FI .	A7
19.	Ictrp 2014. Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in multiple sclerosis patients on interferon-beta treatment - ABIRISK. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005450-30-AT .	A7
20.	Ictrp 2014. A Phase II, Randomized, Multi-center, Parallel-group, Rater-blinded Study To Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 0.5 mg, 3 mg, 10 mg and 20 mg Plovamer Acetate Doses Compared to Copaxone in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - Efficacy, safety, and tolerability of plovamer acetate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002283-25-CZ .	A2
21.	Ictrp 2014. The assessment of effect of Cinnovex, Rebif and Betaferon on serum level of brain-derived neurotrophic factor in multiple sclerosis patients referring to neurology department of Ahwaz Golestan hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013073114234N1 .	A1
22.	Ictrp 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Control (Rater Blinded) Study, to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of 2 Doses of Oral administration of Laquinimod (0.6 mg/day or 1.2 mg/day) compared to Interferon β -1a administered Intra Muscular Once Weekly in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) - LIBRETTO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002082-19-SE .	A2
23.	Ictrp 2014. A Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Effectiveness of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) on MS Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Real-World Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT019307	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

08.		
24.	Ictrp 2014. A Multicenter, Open-Label, 12-Month Observational Study Evaluating the Clinical Effectiveness and Impact on Patient-Reported Outcomes of Oral Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) Delayed-Release Capsules in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis After Suboptimal Response to Glatiramer Acetate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01903291 .	A2
25.	Ictrp 2014. Prospective, multicentre, rater-blinded, active-controlled, randomised, 4-arm parallel-group phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN82177408 .	A2
26.	Ictrp 2014. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Gastrointestinal Tolerability in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis Receiving Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) Delayed-release Capsules. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01873417 .	A5
27.	Ictrp 2014. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. - PREDICT trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005086-12-AT .	A2
28.	Ictrp 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838668 .	A3
29.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis When Used Concurrently with Avonex®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-006262-40-CZ .	A2
30.	Ictrp 2014. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon β-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005677-23-IT .	
31.	Ictrp 2014. BETASLEEP - SLEEP Quality and Functional Health Status, Fatigue, Comorbidities and Therapeutic Algorithms Among BETAferon® Treated MS Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01766063 .	A1
32.	Ictrp 2014. A Phase II Study Evaluating RNS60 Compared to Interferon Beta-1a (Avonex) for the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01714089 .	A2
33.	Ictrp 2014. The Comparison of clinical and side effects of Cinnaferon with Betaferon in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201205221859N4 .	A2
34.	Ictrp 2014. Natalizumab De-escalation to Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis: A Swiss Multicenter Study Prospective, Controlled, Single-arm, Open-label, Multi-centre, Phase IV Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01701856 .	A2
35.	Ictrp 2014. Assessment of Strategies for the Management of Flu-like Symptoms in MS Patients Commencing Treatment With Betaferon®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01706055 .	A3
36.	Ictrp 2014. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 30 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000762-13-IT .	A2
37.	Ictrp 2014. Phase II/III Study to Investigate the Effects of Fingolimod Versus Interferon Beta-1b on Visual Recovery After Optic Neuritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01647880 .	A1
38.	Ictrp 2014. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya® - MOVING. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

-004787-30-DE.	
39. Ictrp 2014. Assessing Tolerability of Avonex Intramuscular Injects With a 25 Gauge Needle Versus 30 Gauge Needle. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01641120 .	A5
40. Ictrp 2014. A 12-month, Randomized, Rater- and Dose-blinded Study to Compare the Efficacy and Safety of Fingolimod 0.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily With Glatiramer Acetate 20 mg Administered Subcutaneously Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01633112 .	A2
41. Ictrp 2014. The Impact of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Associated Support Services on Patient Reported Experience Measures (PREMs) and Outcomes (PROs) in Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01601119 .	A3
42. Ictrp 2014. A Double Blinded, Placebo Controlled, Randomized Study Comparing Rituximab Induction Therapy Followed by Glatiramer Acetate Therapy to Glatiramer Acetate Monotherapy in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569451 .	A2
43. Ictrp 2014. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis - RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002519 .	A2
44. Ictrp 2014. Post-authorization safety study to check the potential association between the safety profile of beta interferon 1a and the body mass index or pharmacodynamics during the titration phase - PASS-PD del escalado de dosis de Rebif. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000606-23-ES .	A5
45. Ictrp 2014. A Phase 1/2 Randomized, Dose-finding Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005475-16-GB .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

46.	Ictrp 2014. A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001437-16-DE .	A2
47.	Ictrp 2014. A multinational, multicenter, randomized, parallel group, double blind, placebo controlled study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) 20 mg/0.5 ml new formulation administered daily by subcutaneous (SC) injection. - GLOW study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005550-57-LV .	A3
48.	Ictrp 2014. A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of (Fingolimod) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Are Candidates for Multiple Sclerosis (MS) Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (DMT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01534182 .	A2
49.	Ictrp 2014. Prospective Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Dietary supplement of Curcumin (BCM95) in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With subcutaneous Interferon Beta 1a 44 Mcg Three Times a Week (TIW). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01514370 .	A2
50.	Ictrp 2014. The Comparison of safety and Efficacy of ReciGen and Rebif in patients with Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112201859N3 .	A2
51.	Ictrp 2014. EFFECTS OF GLATIRAMER ACETATE ON TISSUE DAMAGE, CORTICAL FUNCTIONS AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A MORPHO-FUNCTIONAL MRI STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000150-31-IT .	A3
52.	Ictrp 2014. A Randomized, Single-Blind, Crossover Study in Healthy Volunteers to Demonstrate the Bioequivalence of Interferon Beta-1a Manufactured by Two Different Processes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01500408 .	A2
53.	Ictrp 2014. Open label, balanced, randomized, two-treatments, single-dose, parallel, comparative subcutaneous	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	pharmacokinetic and pharmacodynamic study of Interferon Beta 1 b 0.5 mg of M/S Cadila Healthcare Ltd.,Ahmedabad,India with Betaferon containing 0.5 mg Interferon Beta 1 b of Schering(PTY) Ltd, Germany in healthy, adult, male, human subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002221 .	
54.	Ictrp 2014. Study Assessing Cognitive Performance Plus Physical Activity in Patients With Relapsing-Remitting MS Under Treatment With Betaferon®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01491100 .	A2
55.	Ictrp 2014. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of NU100 in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002683-24-ES .	A2
56.	Ictrp 2014. The effect of interferon beta-1a treatment on functional adaptation in Multiple Sclerosis (MS) - interferon beta-1a and functional adaptation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-003570-89-NL .	A5
57.	Ictrp 2014. Prospective Study of Betaferon in Adherence, Coping and Nurse Support in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01436838 .	A5
58.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01412333 .	A2
59.	Ictrp 2014. A Multinational, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study Assessing the Safety and Tolerability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01404117 .	A2
60.	Ictrp 2014. Betaferon® Regulatory Post-Marketing Surveillance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01414816 .	A5
61.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy,	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - OPERA II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020315-36-BE .	A2
62.	Ictrp 2014. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects - GATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000888-27-CZ .	A3
63.	Ictrp 2014. Bio-molecular effects of interferon-beta and d-vitamin association - VITAD-2010. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023677-19-IT .	A2
64.	Ictrp 2014. The Short-term Effect of Immunomodulatory Treatment With Interferon Beta-1b (Betaferon) on Fatigue and Depression in First-time Treated Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01354665 .	A5
65.	Ictrp 2014. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis - ATTAIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-024477-39-LV .	A2
66.	Ictrp 2014. MITOXANTRONE/GLATIRAMER ACETATE COMBINED TREATMENT IN THE THERAPY OF SECONDARY-PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS - aMICO STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010661-23-IT .	A3
67.	Ictrp 2014. An exploratory phase IIa study to evaluate the safety and immunological effects of intravenous interferon-1a (IFNβ-1a, Rebif®) therapy in the induction of tolerance to IFNβ in MS patients with neutralising antibodies (NABs) to subcutaneous IFNβ-1a (Rebif® or Avonex®) - Tolerance induction with intravenous IFNβ-1a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000256-26-GB .	A3
68.	Ictrp 2014. A 18-month, open-label, rater-blinded,	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	randomized, multi-center, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod (Gilenya) in comparison to interferon beta-1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023023-19-IT .	A2
69.	Ictrp 2014. Portuguese BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis (MS) After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01235455 .	A5
70.	Ictrp 2014. BetaPlus Survey - Observational Study to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon® by Using Elements of the BetaPlus Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01233245 .	A5
71.	Ictrp 2014. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - OPERA I. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020337-99-GB .	A2
72.	Ictrp 2014. Evaluation of Emotional Disorders During Treatment by Interferon Beta in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01201343 .	A5
73.	Ictrp 2014. Evaluation of Risk Factors for Premature Discontinuation of Injection Treatment With Betaferon in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01184833 .	A3
74.	Ictrp 2014. An Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability and to Explore the Efficacy of Avonex (Interferon Beta-1a) in Chinese Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01181115 .	A3
75.	Ictrp 2014. An Open-Label, Multicenter Study Evaluating Patient Injection Satisfaction With Two Formulations of Glatiramer Acetate (GA) Using Autoject 2 as the	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	Subcutaneous Injection Delivery Method.	
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01167426 .	
76.	Ictrp 2014. De-escalation After Natalizumab Treatment With Interferon-beta-1b in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01144052 .	A2
77.	Ictrp 2014. A Prospective Analysis of MS Patients After Starting or Restarting Baseline Treatment With Interferon Beta 1a After the Use of Escalation Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142518 .	A5
78.	Ictrp 2014. Therapy Optimisation Using High-frequency and High-dosage Administration of Interferon-beta (Rebif®) in MS Patients. Case Series for Adjustment of Treatment Strategy and Its Monitoring. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142453 .	A3
79.	Ictrp 2014. Postmarketing Surveillance Study on the Extent to Which Patient Compliance is Influenced by Use of a Variable Titration Regimen at the Start of Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis With Interferon Beta 1a (Rebif®). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142492 .	A5
80.	Ictrp 2014. An Observational Study to Document the Effectiveness and Compatibility of Rebif 44 or 22 µg in the Therapy of the Chronic Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142557 .	A5
81.	Ictrp 2014. Phase IV, Multicenter, Open Label, Randomized Study of Rebif® 44mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With no Treatment in the Therapy of Relapsing Multiple Sclerosis After Mitoxantrone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01142466 .	A3
82.	Ictrp 2014. Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Tolerability of Rebif® New Formulation in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in an Australian Clinical Setting. ReNew. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01101776 .	A2
83.	Ictrp 2014. Relationship between IL-6 and TNF-α	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	polymorphism and flu-like syndrome development in multiple sclerosis patients treated with Interferon-beta 1a i.m. Open label multicentre study - Flu-like Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017003-28-IT .	A5
84.	Ictrp 2014. SWiss Atorvastatin and Interferon-Beta 1b Trial In Multiple Sclerosis - Follow up Study ("SWABIMS Follow Up-study"). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01111656 .	A2
85.	Ictrp 2014. A Twenty-four Week, Two Arm, Pilot Trial to Evaluate Remyelination/ Demyelination, Gray Matter Volume and Iron Deposition in the Central Nervous System (CNS) and Immune Status of Subjects With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated With Rebif® 44 Mcg Subcutaneously (sc) Three Times a Week (Tiw) Compared to a Healthy Control Group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01085318 .	A3
86.	Ictrp 2014. An International, Multi Centre, Prospective, Observational Study of Safety, Tolerability and Adherence of Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Administered Interferon Beta-1a (Rebif® New Formulation) in Real Life Settings. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01080027 .	A5
87.	Ictrp 2014. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design. - GALA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-018084-27-HU .	A2
88.	Ictrp 2014. Prospective Multicenter, Non Interventional Study to Evaluate the Patient's Characteristics Associated With Adherence to Treatment Regimen by Betaferon in the BetaPlus Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01076595 .	A3
89.	Ictrp 2014. REsPons på interferon-Alfa hos InterfeRon-β-neutraliserende antistof-positive patienter med multipel sklerose - REPAIR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016824-29-DK .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

90.	Ictrp 2014. Post-Authorization Observational Study to Evaluate Cognition and Fatigue in RRMS Patients Treated With Rebif. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01075880 .	A3
91.	Ictrp 2014. A Prospective, Multi-center, Observational Study to Assess the Tolerability of Interferon-beta 1-A (Rebif®) Therapy for Korean Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01074346 .	A5
92.	Ictrp 2014. QOLBET Quality Of Life in Patients With Early Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With BETAferon® in Korea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01071694 .	A5
93.	Ictrp 2014. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01071083 .	A2
94.	Ictrp 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Glatiramer Acetate Injection 40mg Compared to Placebo in a Double-blind Design. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01067521 .	A2
95.	Ictrp 2014. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial - PACAMUS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-011088-35-DE .	A1
96.	Ictrp 2014. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab - RESTORE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017490-38-DE .	A2
97.	Ictrp 2014. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon Beta-1a) to Natalizumab in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01058005 .	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

98.	Ictrp 2014. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon β 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - DECIDE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012500-11-IE .	A2
99.	Ictrp 2014. An Observational 20-year, Cross-sectional, Long-term Follow up of the Patient Cohort Enrolled in the Pivotal Study of Betaseron® (Interferon Beta-1b) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01031459 .	A5
100.	Ictrp 2014. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012716-40-EE .	A2
101.	Ictrp 2014. Estudio farmacogenético exploratorio, multinacional, multicéntrico y con una sola toma de muestras de sangre del ensayo REGARD (REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease). A multinational, multicenter, single blood sampling exploratory pharmacogenetic study of the REGARD (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease) trial - REGARD-PGx. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-016087-37-ES .	A5
102.	Ictrp 2014. Immune tolerance induction in MS patients with neutralizing antibodies against interferon-beta - HINABS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013284-19-AT .	A2
103.	Ictrp 2014. Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) as measured by Optical Coherence Tomography (OCT) to Depict axonal loss in Early RRMS treated with diffEreNt dosage of subCutaneous IFN bEta 1a - DEFENCE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015007-97-IT .	A1
104.	Ictrp 2014. Etude d'impact à 3 ans sur l'état de santé, la qualité de vie et les coûts, de deux stratégies thérapeutiques (Natalizumab en perfusions mensuelles pendant 3 ans versus Mitoxantrone en induction pendant 6 mois puis immunomodulateur au long cours) dans les formes rémittentes "agressives" de sclérose en plaques - QALY-SEP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009	A7

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

-015587-34-FR.	
105. Ictrp 2014. Study Evaluating Betaferons® Safety and Tolerability In Pediatric Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00963833 .	A1
106. Ictrp 2014. Prospective, multicentre, open label, clinical study to evaluate efficacy and safety of R-TPR-011 in patients with multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000655 .	A2
107. Ictrp 2014. Comparative study of the effect of Cinnagen's interferon beta and Avonex on relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138711281696N1 .	A2
108. Ictrp 2014. Multicenter, open-label, 12 weeks Phase IV study to assess adherence to treatment in relapsing multiple sclerosis (RMS) subjects switching from other injectable DMDs using ReBiSmart to self-inject Rebif New Formulation (RNF) In a multi-dose cartridge (BRIDGE) - BRIDGE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013333-24-IT .	A2
109. Ictrp 2014. An Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Tolerability and Safety of Two Formulations of Glatiramer Acetate (GA) for Subcutaneous Injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00947752 .	A2
110. Ictrp 2014. Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 40 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Interferon-beta-1b. Swiss Atorvastatin and Interferon-Beta 1b Trial In Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00942591 .	A3
111. Ictrp 2014. Phase II Study of High Dose Cyclophosphamide Followed by Glatiramer Acetate in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00939549 .	A2
112. Ictrp 2014. Comparison of Standard 1.5 Versus 3T Optimized Protocols in Patients Treated With Glatiramer Acetate. A Conventional and Non-conventional MRI Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00937157 .	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

113.	Ictrp 2014. Neutralizing Antibodies to Interferon beta in patients treated with Rebif New Formulation - NAb development with RNF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-008554-23-SE .	A2
114.	Ictrp 2014. Prospective Multicenter, Non-interventional Study to Evaluate the Impact of the Introduction of Interferon Beta-1 b Treatment on Daily Life Activities in Patients at High Risk of Developing Multiple Sclerosis After a First Clinical Demyelinating Event or Having Received a Confirmed Diagnosis of RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00928967 .	A3
115.	Ictrp 2014. An Open-Label, Multicenter Study to Determine Subject Satisfaction in Using the Single-Use Autoinjector With a Pre-Filled Liquid AVONEX® Syringe in Multiple Sclerosis Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915577 .	A5
116.	Ictrp 2014. An Open-Label Safety Extension Study of AVONEX® (Interferon Beta-1a) Treatment in Subjects Who Completed Biogen Studies C95-812, C96-823, or C97-830. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915460 .	A5
117.	Ictrp 2014. A multicenter open label randomized pilot study, to compare retinal nerve fiber layer thickness measured by Optical Coherence Tomography after treatment with daily 20 mg glatiramer acetate subcutaneously or after no treatment, in patients with a clinical isolated syndrome, other than optic neuritis or early relapsing remitting multiple sclerosis patients - OCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013129-41-NL .	A1
118.	Ictrp 2014. A Pilot Multi-Center, Open-Label, Assessor Blinded, Prospective Profiling Study in MS Subjects Treated With AVONEX®, MS Subjects Naïve to Treatment, and Healthy Control Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00913666 .	A5
119.	Ictrp 2014. A Randomized, Single-Blind, Crossover Study in Healthy Volunteers to Demonstrate the Bioequivalence of AVONEX® (Interferon Beta-1a) Solutions for Injection Produced by a Serum-Containing Manufacturing Process and by a Serum-Free Manufacturing Process. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT009132	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

50.		
120.	Ictrp 2014. A Multicenter, Open-Label Immunogenicity and Safety Study of a Serum-Free Pre-Formulated Solution of AVONEX (Interferon Beta-1a) Administered Intramuscularly to Patients With Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00912860 .	A3
121.	Ictrp 2014. A Multicenter Longitudinal Cross-sectional Pilot Study, to Compare RNFL Thickness Measured by OCT After Treatment With Glatiramer or After no Treatment in Patients With CIS With or Without Optic Neuritis or With Early RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00910598 .	A1
122.	Ictrp 2014. Betaferon® Injection Management: Non-interventional Study on Personal Digital Assistant (PDA)Supported Effects on Adherence to a Long-term Injection Therapy (BETAPATH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00902135 .	A5
123.	Ictrp 2014. Double-blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Study of the Safety and Tolerability of Betaseron 500 Mcg Subcutaneously Every Other Day and Betaseron 250 Mcg Subcutaneously Every Other Day for at Least 12 Weeks in Patients With RRMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00893217 .	eingeschlossen
124.	Ictrp 2014. Betaferon Treatment and Exercise Data Gathering IN Early MS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00882453 .	A1
125.	Ictrp 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis - ADVANCE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006333-27-LV .	A2
126.	Ictrp 2014. Physical Disability Observational Study in Patients Treated With Betaferon in Daily Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00873340 .	A5
127.	Ictrp 2014. Recombinant IFN alpha-2b for relapsing -remitting multiple sclerosis. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RPCEC00000073.</p>	
<p>128. Ictrp 2014. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosisA multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. - TENERE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-006226-34-ES.</p>	A2
<p>129. Ictrp 2014. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Single-Use Autoinjector With an Avonex® Prefilled Syringe in Multiple Sclerosis Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00828204.</p>	A3
<p>130. Ictrp 2014. TOP MS is a Study of Multiple Sclerosis Disease Management in Collaboration With Specialty Pharmacies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00819000.</p>	A5
<p>131. Ictrp 2014. Characteristic Study on Chinese Patients With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00818103.</p>	A2
<p>132. Ictrp 2014. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - ENDORSE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004753-14-BE.</p>	A5
<p>133. Ictrp 2014. Anti-Inflammatory Type II Monocyte Induction by Glatiramer Acetate (Copaxone) Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00819195.</p>	A3
<p>134. Ictrp 2014. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif® New Formulation (REFLEXION) - REFLEXION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-004954-34-CZ.</p>	A1
<p>135. Ictrp 2014. ADVANCED MRI STUDY ON INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGE IN MULTIPLE SCLEROSIS -</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	RMaIDSM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007162-32-IT .	
136.	Ictrp 2014. Betaferon Prospective Study on Adherence, Coping and Nursing Support. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00787657 .	A5
137.	Ictrp 2014. A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex (Interferon Beta-1a) 30 Mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00784836 .	A3
138.	Ictrp 2014. A Multicenter, Open-Label, Immunogenicity and Safety Study of Avonex® (Interferon Beta-1a) 30 mcg Administered Subcutaneously to Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-003098-42-CZ .	A3
139.	Ictrp 2014. ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA EVOLUCIÓN Y EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA PERDIDA AXONAL PROGRESIVA EN PACIENTES QUE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE QUE HAN PRESENTADO UN PRIMER EPISODIO DESMIELINIZANTE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005656-24-ES .	A7
140.	Ictrp 2014. Optical Coherence Tomography as a Measure of Neuroprotection in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Natalizumab or Interferon Beta-1a. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00771043 .	A3
141.	Ictrp 2014. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS) - RebiSmart™ in RMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-000499-25-DE .	A2
142.	Ictrp 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying the Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis (CDMS) of Subjects Presenting With Clinically Isolated Syndrome (CIS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT006662	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

24.		
143.	Ictrp 2014. Characterization of Interferon Beta -1b-Induced Tolerizing Effect in Dendritic Cells. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00630721 .	A3
144.	Ictrp 2014. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-006338-32-FR .	A2
145.	Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Two-arm, Open-label, Phase IIIb Study to Evaluate the Satisfaction in Relapsing Multiple Sclerosis Subjects Transitioning to Rebif® New Formulation From Rebif® (Interferon Beta-1a) With Ibuprofen When Necessary (PRN) or as Prophylaxis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00619307 .	A3
146.	Ictrp 2014. Combination Therapy Using Mycophenolate Mofetil (CellCept) and Human Interferon beta1a (Rebif) in Early Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00618527 .	A2
147.	Ictrp 2014. Oral High-Dose Atorvastatin Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00616187 .	A2
148.	Ictrp 2014. Etude pilote multicentrique de phase IV, en ouvert, randomisée, en groupe parallèles destinée à évaluer l'efficacité d'un protocole de rééducation fonctionnelle des patients atteints d'une forme récurrente/rémittente de sclérose en plaques et traités par Betaferon. - KinéSEP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-006673-24-FR .	A7
149.	Ictrp 2014. A Multicenter, Prospective and Retrospective, Long-Term Observational Study of AVONEX® and Rebif® to Determine the Efficacy, Tolerability, and Safety in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00599274 .	A5
150.	Ictrp 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Performed in Subjects With RRMS to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Laquinimod Over Placebo	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>in a Double-blind Design and a Reference Arm of Interferon β-1a (Avonex®) in a Rater-blinded Design. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00605215.</p>	
<p>151. Ictrp 2014. An Open-Label Study to Examine the Difference in Tolerability Associated With Titration Of Dose on Initiation of Avonex therapy (TODAY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00574041.</p>	A3
<p>152. Ictrp 2014. Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing 2 Annual Cycles of IV [Low]- and High-Dose Alemtuzumab to 3x Weekly SC Interferon Beta-1a (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Who Have Relapsed on Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00548405.</p>	A2
<p>153. Ictrp 2014. Extension Study of the BENEFIT (304747) and BENEFIT Follow-up (305207) Studies to Further Evaluate the Progress of Patients With First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00544037.</p>	A5
<p>154. Ictrp 2014. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy - CARE MS-II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001162-32-GB.</p>	A2
<p>155. Ictrp 2014. Evaluation of the Correlation Between the MS Functional Composite Index and Two Quality of Life Scales (MS54 and AMS Quality of Life) in Relapsing MS Patients Treated With Interferon Beta-1a (AVONEX®). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00534261.</p>	A5
<p>156. Ictrp 2014. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. - CARE MS-I. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-001161-14-GB.</p>	A2
<p>157. Ictrp 2014. Neuroprotection With Riluzole in Patients With Early Multiple Sclerosis.</p>	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00501943 .	A2
158.	Ictrp 2014. multicentree randomized controlled study of azathioprine versus iterferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis - M.A.I.N. trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-004937-13-IT .	A2
159.	Ictrp 2014. A Multi-Centre, Open Label Study to Investigate the Recovery of IFN-beta Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients With Neutralising IFN-beta Antibodies and Reduced Bioavailability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00493116 .	A2
160.	Ictrp 2014. A Swedish Multi-Centre, Prospective, Open Label Study: Safety of Avonex Treatment in Multiple Sclerosis Patients Who Are NAB Positive on Previous s.c Interferon Beta Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00493077 .	A3
161.	Ictrp 2014. A Multi-centre, Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study Investigating Simvastatin as an Add-on Treatment IM Administered Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00492765 .	A2
162.	Ictrp 2014. A Multicentre, Open Label, Non-Comparative Trial Investigating the Recovering of INF-Beta Efficacy in Breakthrough Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients With Neutralizing Interferon-Beta Antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00492466 .	A2
163.	Ictrp 2014. Comparison of Bone Effects With Copaxone and Interferon in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00490906 .	A5
164.	Ictrp 2014. Optimizing IFN Beta - 1B Dose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00473213 .	A2
165.	Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Two-arm, 12 Week Phase IIIb Study to Evaluate Quality of Life (QOL) Measures in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MS) Who Are Transitioning From Rebif® (Interferon Beta-1a) to Rebif New Formulation (RNF).	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00472797.</p>	
<p>166. Ictrp 2014. Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00468182.</p>	A1
<p>167. Ictrp 2014. Effect of Interferon Beta-1a (Avonex®) on Changes of Non-Conventional MRI Measures in Patients With Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00463710.</p>	A1
<p>168. Ictrp 2014. Open-Label, Multicenter, Observational, Phase IV Study to Evaluate the Adherence to Treatment With 250mcg (8MIU) IFNB-1b (Betaseron®) Given Subcutaneous Every Other Day Over a Period of up to 12 Months in Patients With a First Clinical Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis and Patients With Onset of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Within the Past 12 Months. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00461396.</p>	A5
<p>169. Ictrp 2014. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. - Transition to RNF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005972-42-FR.</p>	A2
<p>170. Ictrp 2014. An open-label study to assess the severity of episodes of flu-like symptoms associated with Avonex therapy in patients with Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12607000184471.</p>	A3
<p>171. Ictrp 2014. MULTICENTRIC, NATIONAL, SINGLE BLIND, CONTROLLED IN PARALLEL GROUP TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF THE SEQUENTIAL COMBINATION OF MITOXANTRONE AND BETA INTERFERON REBIF 44 mcg X 3 TIMES WEEKLY IN PATIENTS AFFECTED BY MULTIPLE SCLEROSIS, IN THE FIRST STEP OF THE DISEASE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-001601-10-IT.</p>	A2
<p>172. Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study</p>	einge-

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003697-10-CZ .	geschlossen
173. Ictrp 2014. A Phase II, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Safety, Tolerability and Efficacy Study of Add-on Cladribine Tablet Therapy With Interferon-beta (IFN-β) Treatment in Multiple Sclerosis Subjects With Active Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00436826 .	A2
174. Ictrp 2014. A phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability and efficacy study of add-on Cladribine tablet therapy with Rebif New Formulation in Multiple Sclerosis Subjects with Active Disease - Phase II Cladribine add-on to Rebif New Formulation in MS subjects with active disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003366-33-IT .	A2
175. Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Two Arm, Open Label, Twelve Week Phase IIIb Study to Evaluate the Tolerability of Rebif (New Formulation) (IFN Beta-1a) and Betaseron (IFN Beta-1b) in IFN-naive Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Followed by a Single Arm, Eighty-two Week Minimum, Rebif (New Formulation) Only Safety Extension. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00428584 .	A3
176. Ictrp 2014. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 µg or 500 µg or open-label Betaseron/Betaferon 250 µg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 µg version: final internal approved - Beyond Follow-up. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-005270-47-FI .	A2
177. Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003696-12-DE .	einge- geschlossen
178. Ictrp 2014. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy,	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

<p>safety, and tolerability of Rebif® New Formulation (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. - IMPROVE (Investigating MRI Parameters with Rebif® imprOVEd formulation). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-003037-32-LT.</p>	A2
<p>179. Ictrp 2014. An fMRI Study of Treatment Optimization Recommendations Comparing Patients Changing Treatment From Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Those Changing From to IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) to Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) in a Multicenter Study of Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently on Disease-Modifying Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00398528.</p>	A5
<p>180. Ictrp 2014. A Phase 4, fMRI Study of Treatment Recommendations Comparing Patients Taking IFN-β-1a 44 mcg Tiw SC (Rebif®) to Controls of Patients Recently Diagnosed With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently Naive to Disease-Modifying Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00391352.</p>	A5
<p>181. Ictrp 2014. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis - Rebif FLEXible dosing in early Multiple Sclerosis (REFLEX). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002982-38-BE.</p>	A1
<p>182. Ictrp 2014. Open Label Study to Evaluate the Effect, Safety and Tolerability of 250µg (8 MIU) Interferon Beta 1b (Betaferon) Given Subcutaneously Every Other Day (for 24 Weeks) in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00370071.</p>	A5
<p>183. Ictrp 2014. Multicentre, Single Arm, Open, Phase IV Study To Evaluate Immunogenicity And Safety Of Subcutaneous r-hIFN Beta-1a (Rebif®) Using Clone 484-39 In The Treatment Of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00367484.</p>	A5
<p>184. Ictrp 2014. A 12-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus</p>	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>Interferon β-1a (Avonex) Administered im Once Weekly in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00340834.</p>	
<p>185. Ictrp 2014. Phase II Multi-centre, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Oral Recombinant Ovine Interferon-Tau (IFN-tau) Administered Daily in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12606000241538.</p>	A2
<p>186. Ictrp 2014. A Multinational, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to That of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml Administered Once Daily by Subcutaneous Injection in Subjects With Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337779.</p>	A3
<p>187. Ictrp 2014. Three Dimensional Gait Evaluation in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients Treated With Glatiramer Acetate. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00331747.</p>	A5
<p>188. Ictrp 2014. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS) - FORTE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-002037-20-HU.</p>	A2
<p>189. Ictrp 2014. A 12-month double-blind, randomized, multicenter, active controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5 mg and 1.25 mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus interferon β-1a (Avonex®) administered i.m. once weekly in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with optional Extension Phase - D2302 & E1. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2006-000704-17-GB.</p>	A2
<p>190. Ictrp 2014. Etude de Phase IV, Multicentrique, randomisée, Ouverte, Comparant Les réactions et la Douleur Aux Sites d'Injection après Administration Sous-cutanée d'interféron</p>	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

bêta-1b (Betaferon) ou interféron bêta-1a (Rebif) Pendant la période de Trois Mois d'Initiation de la thérapie Chez Des Patients à Haut Risque de développer Une sclérose en Plaques ou Atteints d'Une Forme récurrente/rémittente de sclérose en Plaques AVANTAGE: Analyse Comparative Des réactions Aux Sites d'Injection survenues après AdministratioN de BeTAferon250 µG ou REbif 44 µg. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00317941 .	
191. Ictrp 2014. A Pilot Safety and Tolerability Open-Label Study of Interferon Beta-1b in Combination With Tacrolimus in Patients Suffering From Multiple Sclerosis Who Have Failed Treatment With Approved Disease Modifying Agents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00298662 .	A2
192. Ictrp 2014. A multi-centre randomised study to evaluate the efficacy of Betaferon-interferon-beta-1b (IFNB-1B) 500 mcg therapy in the induction of tolerance to IFNB in MS patients with neutralising antibodies (NAbs) to IFNB-1a (Rebif) - Betaferon NaB Anergy Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-005751-18-GB .	A2
193. Ictrp 2014. An Open Label, Randomized, Multicenter, Comparative, Parallel Group Study of Rebif® 44 Mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection, Compared With Avonex® 30 Mcg Administered Once Per Week by Intramuscular Injection in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00292266 .	eingeschlossen
194. Ictrp 2014. A Randomized, Multicenter, Parallel Group, Open-label Study Comparing the Tolerability of Rebif® Injection With and Without the Use of Rebiject™Mini in Relapsing Remitting MS Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00292253 .	A2
195. Ictrp 2014. Effect of Cyclical Administration of Interferon β-1b in Multiple Sclerosis - Comparison With Normal Dose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00270816 .	A2
196. Ictrp 2014. Fatigue Outcomes of Copaxone Users in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00267319 .	A5
197. Ictrp 2014. A long term follow up of relapsing remitting	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

multiple sclerosis patients who have been treated with interferon beta -1b (Betaferon) at least 5 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-005211-21-FI .	A5
198. Ictrp 2014. Eine monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung von Interferon-beta zur Behandlung der Multiplen-Sklerose (MS)-assoziierten und primären Uveitis intermedia im Vergleich zur Standardtherapie A monocentric, randomised, controlled trial for the investigation of Interferon-beta in the treatment of multiple-sclerosis (MS)-associated and primary uveitis intermedia compared to the standardized treatment - TEAM-Studie. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004403-37-DE .	A1
199. Ictrp 2014. An Open Label Trial of Safety and Efficacy of Combination Therapy With Interferon-B-1a and Oral Doxycycline in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00246324 .	A2
200. Ictrp 2014. A Multi-Centre, Open label Study to Investigate the Recovery of Interferon-b Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Neutralising IFN-b Antibodies and Reduced Bioavailability. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000657628 .	A2
201. Ictrp 2014. A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of An Oral Antihistamine on Local Injection Site Reactions Among Persons With Multiple Sclerosis Who Perform Daily Injections of Copaxone® Using Autoject® 2 for Glass Syringe. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00240032 .	A2
202. Ictrp 2014. An Open-label Extension Study of the Double-blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Phase 2 Study 307000A to Further Evaluate the Safety and Tolerability of Betaseron® 500 mcg Subcutaneously Every Other Day and Betaseron® 250 mcg Subcutaneously Every Other Day in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00235989 .	A5
203. Ictrp 2014. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN315	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

57558.	
204. Ictrp 2014. An Open-Label, Randomized, Single Cross-Over Study of Warm Compress Versus Usual Injection Site Preparation on Local Injection Site Reactions Among Persons With MS Who Perform Daily Injections of Copaxone®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00239993 .	A2
205. Ictrp 2014. A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00217295 .	A2
206. Ictrp 2014. A Randomized, Rater-Blinded, Multicenter, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Betaseron 250 µg Subcutaneously Every Other Day With Avonex 30 µg Intramuscularly Once Per Week in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients Previously Treated With Avonex. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00206648 .	A4
207. Ictrp 2014. A Multi-Center, Randomized, Open Label Study To Evaluate Safety, Tolerability And Efficacy Of Treatment With Mitoxantrone; Pre-Treatment With Glatiramer Acetate (GA) Versus Treatment With GA Alone In Relapsing Forms Of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203073 .	A2
208. Ictrp 2014. A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Parallel Group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety, of Copaxone® to That of High Dose Interferon (Betaseron® or Rebif®) in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00202995 .	A4
209. Ictrp 2014. A Multi-Centered, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study Assessing the Add-on Effect of Minocycline in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS) Subjects Treated With Glatiramer Acetate (GA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203112 .	A2
210. Ictrp 2014. Phase IV, Rater-blinded, Randomized Study, Comparing 250 mg of Betaseron With 20 mg of Copaxone in Patients With the Relapsing-remitting(RR) or CIS Forms of ms Using 3 Tesla(3T) Magnetic Resonance Imaging (MRI)	eingeschlossen

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	With Triple-dose Gadolinium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00176592 .	
211.	Ictrp 2014. A Pilot, Multicenter, Open-label, One-group Study to Explore the Efficacy, Tolerability and Safety of the Combination of Glatiramer Acetate (GA) and N-Acetylcysteine (NAC) in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RR-MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203099 .	A2
212.	Ictrp 2014. A Multi-Center, Double-Blind, Randomized Study Comparing the Combined Use of Interferon Beta-1a and Glatiramer Acetate to Either Agent Alone in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CombiRx). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00211887 .	A2
213.	Ictrp 2014. A Multi-Centered, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Assessing the Add-on Effect of Oral Steroids in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Subjects Treated With Glatiramer Acetate (GA). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203047 .	A2
214.	Ictrp 2014. Open Label Study to Evaluate the Safety of Copaxone® and to Monitor the Neurologic Course of Disease in Multiple Sclerosis Patients Treated With Copaxone®. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00203021 .	A5
215.	Ictrp 2014. Controlled High-risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurologic Surveillance (CHAMPIONS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00179478 .	A1
216.	Ictrp 2014. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy, Tolerability and Safety of 40 mg of Copaxone in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00202982 .	A2
217.	Ictrp 2014. A Scandinavian, randomized, rater-blinded study of single and double-dose (2x250 mcg e.o.d.) Betaferon in patients with early secondary progressive multiple sclerosis. - BECAUSE - Betaferon in Early SPMS - SCAndinavian study on USE of double dose. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

-001540-23-SE.	
218. Ictrp 2014. Open-label, Multi-center Phase III Extension of the Double-blind, Placebo-controlled BENEFIT Study (no. 92012/304747) to Obtain Long-term Follow-up Data of Patients With Clinically Definite Multiple Sclerosis (MS) and Patients With a First Demyelinating Event Suggestive of MS Treated With 8 MIU (250 µg) Interferon Beta-1b (Betaferon® / Betaseron®) Given Subcutaneously Every Other Day for at Least 36 Months. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00185211 .	A5
219. Ictrp 2014. Avonex Pregnancy Exposure Registry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00168714 .	A5
220. Ictrp 2014. A Long-term Follow up of Patients Enrolled in the Pivotal Study of Betaseron® (Interferon Beta 1b) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00206635 .	A5
221. Ictrp 2014. Safety and Tolerability of Oral Two-Doses Estroprogestins Associated With Interferon-Beta 1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00151801 .	A2
222. Ictrp 2014. Phase IV Double-Blind Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Interferon Beta-1a (Avonex) Plus Simvastatin (Zocor) Combination Therapy in Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis Over a One Year Period. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00146068 .	A3
223. Ictrp 2014. EARLY IFNb-1a (Rebif) and Atorvastatin (Lipitor) Combination Therapy of Isolated Clinical Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00137176 .	A2
224. Ictrp 2014. A pilot multi-centre randomised controlled trial of sequential treatment with Mitoxantrone and Glatiramer Acetate vs. Interferon Beta-1a in early active relapsing remitting Multiple Sclerosis. - UNKEMPT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004903-39-GB .	A1
225. Ictrp 2014. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by	A3

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

<p>subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone - Deescalation to Rebif® after Mitoxantrone therapy (REMAIN study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001026-89-DE.</p>	
<p>226. Ictrp 2014. A Multicentre, Single Arm, Open-Label, Phase IIIB Study to Evaluate the Safety and Antigenicity of Rebif® (Interferon-beta-1a) in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00110396.</p>	A5
<p>227. Ictrp 2014. Analysis of the antibody level against interferon beta before and after increase of dose in MS therapy - Interferon beta dose and antibody. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-001008-37-SE.</p>	A5
<p>228. Ictrp 2014. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of 15 mg TV-5010 administered once weekly in subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000759-40-IT.</p>	A2
<p>229. Ictrp 2014. An Implementation Study of Treatment Optimization Recommendations Comparing Subjects Continuing Treatment With IFN-β-1a 30 Mcg qw IM (Avonex®) or Glatiramer Acetate 20 mg qd SC (Copaxone®) to Those Randomized to IFN-β-1a 44 Mcg Tiw SC (Rebif®), in a Multicenter Study of Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Currently on Disease-Modifying Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00101959.</p>	A3
<p>230. Ictrp 2014. A multicenter, randomized, rater-blind study to compare the efficacy and safety of natalizumab (300 mg IV every four weeks) with Interferon beta-1a (44 mcg SC three times a week) in subjects with relapsing multiple sclerosis previously treated with Interferon beta-1a (22 or 44 mcg SC three times a week). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-004130-14-AT.</p>	A2
<p>231. Ictrp 2014. A multicentre, single arm, open-label, phase IIIB study to evaluate the safety and antigenicity of Rebif® (IFN-beta-1a) in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis. - Rebif® New Formulation in RMS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004</p>	A3

-003799-13-SE.	
232. Ictrp 2014. International, Randomized, Multicenter, Phase IIIb Study in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Comparing Over a Treatment Period of at Least 104 Weeks: 1. Double-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/ Betaferon 250 µg (8 MIU) and Betaseron/-Betaferon 500 µg (16 MIU), Both Given Subcutaneously Every Other Day, and 2. Rater-Blinded Safety, Tolerability, and Efficacy of Betaseron/-Betaferon s.c. Every Other Day With Copaxone 20 mg s.c. Once Daily. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00099502 .	eingeschlossen
233. Ictrp 2014. A multicentre, single arm, open-label, phase IV study to evaluate the immunogenicity and safety of subcutaneously administered r-hIFN beta-1a (Rebif) using clone 484-39 in the treatment of subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis - EMEA Post Approval Commitment New Clone Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000337-12-HU .	A3
234. Ictrp 2014. Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000663-99-SE .	A3
235. Ictrp 2014. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 300mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000462-13-HU .	A2
236. Ictrp 2014. A pilot, multicenter, open-label, one-group study to explore the efficacy, tolerability and safety of an oral once-daily 600mg dose of glatiramer acetate (GA) in subjects with Relapsing Remitting (R-R) Multiple Sclerosis (MS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2004-000463-94-HU .	A3
237. Ictrp 2014. A Multi-center, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Trial Investigating Methylprednisolone in Combination with Interferon-beta-1a for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis MECOMBIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN68218781 .	A2
238. Ictrp 2014. Phase IV, Multicenter, Open Label, Randomized	

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

Study of Rebif® 44 Mcg Administered Three Times Per Week by Subcutaneous Injection Compared With Copaxone® 20 mg Administered Daily by Subcutaneous Injection in the Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00078338 .	eingeschlossen
239. Ictrp 2014. A Phase II, Randomized, Open-Label, Three-Arm Study Comparing Low- and High Dose Alemtuzumab and High-Dose Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050778 .	A2
240. Ictrp 2014. Treatment of Multiple Sclerosis With Copaxone (Glatiramer Acetate) and Albuterol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00039988 .	A2
241. Ictrp 2014. An Open Label Pilot Study of Induction Therapy With a Single High Dose Bolus of Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue, Prior to Initiation of AVONEX® Treatment, in Patients Presenting With a First Acute Demyelinating Event: Comparison With CHAMPS Results. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00037115 .	A2
242. Ictrp 2014. An Open Label Study of the Safety and Efficacy of Combination Therapy With AVONEX and Bi-Monthly High Dose Intravenous Methotrexate With Leucovorin Rescue in the Treatment of Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00037102 .	A2
243. Ictrp 2014. Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Copolymer 1 for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00004814 .	Eingeschlossen

4.4 Ein- und Ausschluss von Studien für das Studienregister PharmNet.Bund

Tabelle 12: Ergebnisse des Ein- und Ausschlussprozesses für das Studienregister PharmNet.Bund

Registereinträge	Ausschlussgrund (A1-A7)
1. PharmNet.Bund 2006. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-003696-12	eingeschlossen
2. PharmNet.Bund 2006. Monozentrische, offene Therapiestudie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten ab vollendetem 18. Lebensjahr mit Fumaderm® in Kombination mit einer UVB-Therapie (311 nm) im intraindividuellen Halbseitenvergleich. EudraCT Number 2006-000501-37	A1
3. PharmNet.Bund 2008. A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 versus interferon alfa-2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney. EudraCT Number 2008-000077-38	A1
4. PharmNet.Bund 2008. A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-004753-14	A3
5. PharmNet.Bund 2009. A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated with DAA-containing regimens for chronic hepatitis C infection (CHC). EudraCT Number 2009-016560-36	A1
6. PharmNet.Bund 2010. LIRA-B - Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) Monotherapy in Interferon-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection who are HBeAg-positive. (bullit) Revised	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

99

<p>Protocol 07, incorporating Protocol Amendments 09 and 10 (bullit) Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 05-Aug-2010) (bullit) Amendment Number 11 replaces Amendments 07 and 08 - Part B Sub Study (site specific) - Lambda/Entecavir Combination Therapy (version 1.0, 24-May-2013). EudraCT Number 2010-020387-38</p>	
<p>7. PharmNet.Bund 2010. A randomised, double blind, placebo controlled efficacy and safety trial of different doses/dose regimens of FP187 compared to placebo in moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2010-020168-39</p>	A1
<p>8. PharmNet.Bund 2010. Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment. EudraCT Number 2010-018517-29</p>	A1
<p>9. PharmNet.Bund 2011. A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon beta-1a i.m. once weekly in pediatric patients with multiple sclerosis. EudraCT Number 2011-005677-23</p>	A1
<p>10. PharmNet.Bund 2011. Treatment of therapy resistant Alopecia areata with fumaric acid esters (Fumaderm® and Fumaderm initial®) - an open, single center, non-randomized, pilot study with 40 patients. EudraCT Number 2011-000659-18</p>	A3
<p>11. PharmNet.Bund 2011. BOSTRIP(Investigator Initiated Trial)(Biomarkers of systemic treatment response in Psoriasis)Differential analysis of metabolomic profiles in patients with chronic plaque psoriasis undergoing systemic treatment. EudraCT Number 2011-000815-15</p>	A1
<p>12. PharmNet.Bund 2012. A randomised, double blind, double dummy, active comparator and placebo controlled confirmative non-inferiority trial of FP187 compared to Fumaderm in moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2012-005685-35</p>	A1
<p>13. PharmNet.Bund 2012. A 2:1 randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Fumaderm® in young patients aged 10 to 17</p>	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

	years with moderate to severe psoriasis vulgaris (KIFUderm study). EudraCT Number 2012-000035-82	
14.	PharmNet.Bund 2012. A multi-center, randomized, double-blind, three-arm, 16 week, adaptive phase III clinical study to investigate the efficacy and safety of LAS41008 vs LASW1835 and vs Placebo in patients with moderate to severe plaque psoriasis. EudraCT Number 2012-000055-13	A1
15.	PharmNet.Bund 2013. Active-controlled phase IIIb study to investigate the ability of the HAP score to predict responders to Octagam 5% in patients with early relapsing multiple sclerosis. EudraCT Number 2012-005086-12	A1
16.	PharmNet.Bund 2013. Modification of the visual outcome after optic neuritis by Gilenya® - Modifizierung des visuellen Outcome nach Optikusneuritis durch Gilenya®. Eudra CT Number 2011-004787-30	A2
17.	PharmNet.Bund 2013. A 18-month, open-label, rater-blinded, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group pilot study to assess efficacy and safety of fingolimod in comparison to interferon beta 1b in treating the cognitive symptoms associated to relapsing-remitting multiple sclerosis and to assess possible relationship of these effects to regional brain atrophy - Eine 18-monatige, offene, auswerterverblindete, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Pilotstudie im Parallelgruppendesign zum Vergleich der Wirksamkeit und Vertr.,glichkeit von Fingolimod mit Interferon-Beta-1b bei der Behandlung kognitiver Symptome bei Patienten mit schubförmiger remittierender Multiplen Sklerose und eine mögliche Auswirkung dieser Effekte auf regionale Hirnatrophien. EudraCT Number 2010-023023-19	A2
18.	PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, Phase IIIb study of subcutaneous every-other-day treatment of patients with relapsing multiple sclerosis with (Phase A) double-blind Betaseron/Betaferon 250 æg or 500 æg or open-label Betaseron/Betaferon 250 æg and (Phase B) open-label Betaseron/Betaferon 500 æg version: final internal approved. EudraCT Number 2006-005270-47	A2
19.	PharmNet.Bund 2013. Double-blind extension of the study 27025 (REFLEX) to obtain long-term follow-up data in	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	patients with clinically definite MS and patients with a first demyelinating event at high risk of converting to MS, treated with Rebif® New Formulation (REFLEXION). EudraCT Number 2008-004954-34	
20.	PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-020315-36	A2
21.	PharmNet.Bund 2013. A phase II study about interferon gamma 1b to therapy the steroid-refractory bronchiolitis obliterans after allogenic stem cell therapy. EudraCT Number 2010-022467-36	A1
22.	PharmNet.Bund 2013. A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2010-024477-39	A2
23.	PharmNet.Bund 2013. Neoadjuvant treatment of locoregional metastases in malignant melanoma (AJCC stage IIIB/C) with Multiferon : a phase IIa DeCOG trial. EudraCT Number 2010-022103-21	A1
24.	PharmNet.Bund 2013. Mono-centre, open-label study to investigate the multi-dose pharmacokinetics, efficacy and safety of Interferon alpha-2b Cream in women with a history of cytological diagnosed Pap IIID, with a confirmed histological diagnosis of CIN I or II, and of confirmed HPV+ status. EudraCT Number 2008-006208-52	A1
25.	PharmNet.Bund 2013. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of oral cladribine in subjects with a first clinical event at high risk of converting to MS. EudraCT Number 2008-003706-33	A1
26.	PharmNet.Bund 2013. A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 versus interferon alfa-2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney. EudraCT Number 2008-000077-38	A1

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

27.	PharmNet.Bund 2013. Phase 3b, Randomized, Open-Label Study of Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa as First-Line Treatment in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma. EudraCT Number 2007-003793-26	A1
28.	PharmNet.Bund 2013. Phase IV, multicenter, open label, randomized study of Rebif® 44 mcg administered three times per week by subcutaneous injection compared with no treatment in the therapy of relapsing multiple sclerosis after mitoxantrone. EudraCT Number 2005-001026-89	A3
29.	PharmNet.Bund 2013. SELECT-2: Phase 2B, Partially Blinded, Randomized Study In Treatment Naïve Subjects With HCV Genotype 1 To Compare The Efficacy, Safety, And Tolerability Of Three Doses of Locteron(TM) Plus Ribavirin Given Bi-weekly In Comparison With PEG-Intron(TM) Plus Ribavirin Given Weekly. EudraCT Number 2008-007649-30	A1
30.	PharmNet.Bund 2013. A Randomized Multicentre Phase II Trial Comparing Adjuvant Therapy in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Interferon Alpha-2b and 5-FU Alone or in Combination with Either External Radiation Treatment and Cisplatin (CapRI) or Radiation alone regarding Event-Free Survival. EudraCT Number 2008-000121-19	A1
31.	PharmNet.Bund 2013. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial of Rebif New Formulation (44 mcg tiw and 44 mcg ow) in subjects at high risk of converting to Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-002982-38	A1
32.	PharmNet.Bund 2013. A randomised, open-label, multi-center phase II study of first-line treatment with BAY 43-9006 (Sorafenib) versus standard treatment with Interferon alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma. EudraCT Number 2005-000544-86	A1
33.	PharmNet.Bund 2013. International, multicenter, single-arm, open-label, 12-week phase IIIb study to evaluate RebiSmart™ suitability for self-injection of Rebif New Formulation (RNF) in multidose cartridges in patients with relapsing form of multiple sclerosis (RMS). EudraCT	A5

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

	Number 2008-000499-25	
34.	PharmNet.Bund 2013. A two-arm, randomized, double-blind, control group-compared, multicenter, phase IIIb study with monthly MRI and biomarker assessments to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Rebif® New Formulation (IFN-beta-1 a) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2006-003037-32	A2
35.	PharmNet.Bund 2013. Treatment of genital warts with Interferon alpha-2b Cream: a randomized, double blind, placebo-controlled study. EudraCT Number 2005-000162-40	A1
36.	PharmNet.Bund 2013. A prospective phase I/II, one-arm, multi-center, open label study of pioglitazone in combination with sorafenib and low dose IFN alphas in metastatic, non-resectable renal clear cell carcinoma. EudraCT Number 2007-004699-38	A1
37.	PharmNet.Bund 2013. A randomized, multicenter, two-arm, open-label, phase IIIb study to evaluate the satisfaction in relapsing Multiple Sclerosis subjects transitioning to Rebif® New Formulation (RNF) from Rebif® (Interferon beta-1a) with ibuprofen pro re nata (PRN) or as prophylaxis. EudraCT Number 2006-005972-42	A3
38.	PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2008-006333-27	A2
39.	PharmNet.Bund 2013. A multi-center, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis plus a long-term extension period. EudraCT Number 2008-006226-34	A2
40.	PharmNet.Bund 2013. Randomized Treatment Interruption of Natalizumab. EudraCT Number 2009-017490-38	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

41.	PharmNet.Bund 2013. A Multicenter, Randomized, Rater-Blind, Parallel-Group, Active Controlled Study to Evaluate the Benefits of Switching Therapy (Glatiramer Acetate or Interferon beta 1a) to Natalizumab in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-015556-15	A2
42.	PharmNet.Bund 2013. Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group, Monotherapy, Active-control Study to Determine the Efficacy and Safety of Daclizumab High Yield Process (DAC HYP) versus Avonex® (Interferon beta 1a) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2009-012500-11	A2
43.	PharmNet.Bund 2013. A phase I-II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study of Neovacs' IFNalpha-Kinoid in adult subjects with Systemic Lupus Erythematosus. EudraCT Number 2009-012059-47	A1
44.	PharmNet.Bund 2013. Open-label, single-arm, phase II study of bevacizumab (AVASTIN®) in combination with low-dose interferon as first-line treatment of nephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. EudraCT Number 2007-006611-23	A1
45.	PharmNet.Bund 2013. Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 dose regimens of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. EudraCT Number 2007-006338-32	A2
46.	PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater- and Dose-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Low- and High-Dose Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Have Relapsed On Therapy. EudraCT Number 2007-001162-32	A2
47.	PharmNet.Bund 2013. A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in treatment Naïve Patients with Relapsing-Remitting Multiple	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera® durch Biogen Idec GmbH

Scleroris. EudraCT Number 2007-001161-14	
48. PharmNet.Bund 2013. Multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 9 month, equivalence trial comparing the efficacy and safety and tolerability of GTR (Synthon BV) to Copaxone® (Teva) in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis followed by an open-label 15 month GTR treatment part evaluating the long-term GTR treatment effects. EudraCT Number 2011-000888-27	A2
49. PharmNet.Bund 2013. The Effect of the Dose of PI-2301 on Efficacy, Safety, and Tolerability, in Subjects with the Relapsing Remitting Form of Multiple Sclerosis:A Phase 2 Randomized, double-blind, four-arm, parallel, placebo-controlled and active descriptive-comparator, 40 week trial. EudraCT Number 2009-012716-40	A2
50. PharmNet.Bund 2013. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in stressed patients with Multiple sclerosis (MS) or clinically isolated syndrome suggestive for MS under treatment with glatiramer acetate (PACAMUS) - a randomized controlled trial. EudraCT Number 2009-011088-35	A2
51. PharmNet.Bund 2013. A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2006-003697-10	eingeschlossen
52. PharmNet.Bund 2013. A multi-national, multi-centre, randomized, parallel-group, double-blind study to compare the efficacy, tolerability and safety of Glatiramer Acetate Injection 40 mg/ml to that of Glatiramer Acetate Injection 20 mg/ml administered once daily by subcutaneous injection in subjects with relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). EudraCT Number 2006-002037-20	A2
53. PharmNet.Bund 2013. A multinational, multicenter, randomized, parallel-group study performed in subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) to assess the efficacy, safety and tolerability of Glatiramer Acetate (GA) injection 40 mg administered three times a week compared to placebo in a double-blind design.	A2

Anhang III zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

EudraCT Number 2009-018084-27	
54. PharmNet.Bund 2013. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-beta-1a 30 µg IM Weekly in Subjects with Relapsing Multiple Sclerosis. EudraCT Number 2013-003126-83	A2
55. PharmNet.Bund 2013. A phase IIIb parallel group, open label study of pegylated interferon alfa-2a monotherapy (PEG-IFN, Ro 25-8310) compared to untreated control in children with HBeAg positive chronic hepatitis B in the immune active phase. EudraCT Number 2011-002732-70	A1

Anhang IV

zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera®
Stellungnahme von	Biogen Idec GmbH

Inhaltsverzeichnis

1	Angaben zur Behandlungsdauer	3
2	Angaben zum Verbrauch	3
3	Angaben zu Kosten	4
4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	5
5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	8

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Angaben zum Behandlungsmodus	3
Tabelle 2:	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient nach Fachinformation	3
Tabelle 3:	Kosten der Arzneimittel	4
Tabelle 4:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	5
Tabelle 5:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	5
Tabelle 6:	Berechnung der Laborkosten	6
Tabelle 7:	Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	7
Tabelle 8:	Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr	8
Tabelle 9:	Berechnung der GKV-relevanten Jahrestherapiekosten	9
Tabelle 10:	Jahrestherapiekosten für die GKV für die Arzneimittel	10

1 Angaben zur Behandlungsdauer

Tabelle 1: Angaben zum Behandlungsmodus

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
DMF	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich 2 x täglich	365 Tage
IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (Rebif®)	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich 3 x wöchentlich	52 Wochen x 3 = 156 Tage
IFN β -1a, 30 μ g, i.m. (Avonex®)	Patienten mit RRMS	Kontinuierlich 1x wöchentlich	52 Wochen x 1 = 52 Tage

2 Angaben zum Verbrauch

Tabelle 2: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient nach Fachinformation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
DMF	Patienten mit RRMS	365	240 mg 2x täglich (480 mg)	480 mg x 365 Behandlungstage/Jahr = 175.200 mg/Jahr
IFN β -1a, 44 μ g, s.c.	Patienten mit RRMS	156	44 μ g	44 μ g x 156 Behandlungstage/Jahr = 6.864 μ g/Jahr
IFN β -1a, 30 μ g, i.m.	Patienten mit RRMS	52	30 μ g	30 μ g x 52 Behandlungstage/Jahr = 1.560 μ g/Jahr

3 Angaben zu Kosten

Tabelle 3: Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
DMF		
Tecfidera 240 mg (PZN:04870548; 56 Stück)	2.171,65 €	2.049,10 € [1,80*; 120,75**]
IFN β-1a, 44 μg, s.c.		
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	1.972,56 €	1.720,88 € [1,80*; 249,88**]
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	1.930,94 €	1.698,80 € [1,80*; 230,34**]
REBIF 44 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	1.972,56 €	1.735,30 € [1,80*; 235,46**]
REBIF 44 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	5.803,04 €	5.051,62 € [1,80*; 749,62**]
IFN β-1a, 30 μg, i.m.		
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN: 07687520; 4 Stück)	1.781,88 €	1.512,79 € [1,80*; 267,29**]
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:07687543; 12 Stück)	5.231,00 €	4.661,24 € [1,80*; 567,96**]
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902762; 4 Stück)	1.707,23 €	1.551,59 € [1,80*; 153,84**]
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902822; 12 Stück)	5.112,60 €	4.639,44 € [1,80*; 471,36**]
AVONEX 30 Mikrogramm 6 Mio.I.E. Plv.u.Lsg.- M.z.H.e.Inj.L. (PZN: 01511079; 4 Stück)	1.781,88 €	1.619,28 € [1,80*; 160,80**]

PZN=Pharmazentralnummer

* Rabatt nach §130 SGB V / ** Rabatt nach §130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 07.08.2014

Anhang IV zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat / Tecfidera®
durch Biogen Idec GmbH

4

4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Tabelle 4: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
DMF				
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	regelmäßig während der Behandlung	2
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	2
	Patienten mit RRMS	Nierenfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	2
IFN β-1a, 44 μg, s.c.				
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	regelmäßig während der Behandlung	4
	Patienten mit RRMS	Schilddrüsenfunktionstest	zu Beginn der Behandlung	1
IFN β-1a, 30 μg, i.m.				
In der Fachinformation sind keine zusätzlich notwendigen Leistungen zwingend angezeigt.				

Tabelle 5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Großes Blutbild (EBM: 32122)	1,10 €
Leberfunktionstests (EBM: 32070 / 32069)	0,50 €
Nierenfunktionstests (EBM: 32124 / 32065 / 32030)	1,55 €
Schilddrüsenfunktionstests (EBM: 32101 / 32321 / 32320)	10,40 €

Stand EBM: 3. Quartal 2014

Tabelle 6: Berechnung der Laborkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung und Bestandteile	EBM-Ziffer	Kosten
Großes Blutbild		
Mechanisierter vollständiger Blutstatus	32122	1,10 €
Leberfunktionstests		
GPT (=ALT)	32070	0,25 €
GOT (=AST)	32069	0,25 €
Nierenfunktionstests		
Endogene Kreatinin-clearance	32124	0,80 €
Harnstoff	32065	0,25 €
Orientierende Untersuchung (des Urins)	32030	0,50 €
Schilddrüsenfunktionstests		
Thyrotropin (TSH)	32101	3,00 €
Freies Trijodthyronin (fT3)	32321	3,70 €
Freies Thyroxin (fT4)	32320	3,70 €

ALT=Alanin-Aminotransferase; AST=Aspartat-Aminotransferase; EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT=Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Stand EBM: 3. Quartal 2014

Tabelle 7: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die Arzneimittel pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
DMF				
	Patienten mit RRMS	Großes Blutbild	2,20 €	193.096,20 € – 236.005,00 €
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	1,00 €	87.771,00 € – 107.275,00 €
	Patienten mit RRMS	Nierenfunktionstests	3,10 €	272.090,10 € – 332.552,50 €
		Summe	6,30 €	552.957,30 € – 675.832,50 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.				
	Patienten mit RRMS	Leberfunktionstests	2,00 €	175.542,00 € – 214.550,00 €
	Patienten mit RRMS	Schilddrüsenfunktionstests	10,40 €	912.818,40 € – 1.115.660,00 €
		Summe	12,40 €	1.088.360,40 € – 1.330.210,00 €

5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Tabelle 8: Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr

Bezeichnung Arzneimittel (PZN, Einheiten pro Packung)	Jahresdurchschnittsverbrauch	benötigte Packungen	GKV-relevanter Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
DMF				
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	730	13,04	2.049,10 €	26.720,26 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.				
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	156	13,00	1.720,88 €	22.371,44 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	156	13,00	1.698,80 €	22.084,40 €
REBIF 44 Mikrogramm 0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	52	13,00	1.735,30 €	22.558,90 €
REBIF 44 Mikrogramm 0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	52	4,33	5.051,62 €	21.873,51 €
IFN β-1a, 30 μg, i.m.				
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN: 07687520; 4 Stück)	52	13,00	1.512,79 €	19.666,27 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:07687543; 12 Stück)	52	4,33	4.661,24 €	20.183,17 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902762; 4 Stück)	52	13,00	1.551,59 €	20.170,67 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902822; 12 Stück)	52	4,33	4.639,44 €	20.088,78 €
AVONEX 30 Mikrogramm 6 Mio. I.E. Plv. u. Lsg.-M.z.H.e. Inj.L. (PZN: 01511079; 4 Stück)	52	13,00	1.619,28 €	21.050,64 €

PZN=Pharmazentralnummer

Tabelle 9: Berechnung der GKV-relevanten Jahrestherapiekosten

Bezeichnung Arzneimittel (PZN, Einheiten pro Packung)	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Jahrestherapiekosten für die GKV
DMF			
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	26.720,26 €	6,30 €	26.726,56 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.			
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	22.371,44 €	12,40 €	22.383,84 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	22.084,40 €	12,40 €	22.096,80 €
REBIF 44 Mikrogramm 0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	22.558,90 €	12,40 €	22.571,30 €
REBIF 44 Mikrogramm 0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	21.873,51 €	12,40 €	21.885,91 €
IFN β-1a, 30 μg, i.m.			
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN: 07687520; 4 Stück)	19.666,27 €	0,00 €	19.666,27 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:07687543; 12 Stück)	20.183,17 €	0,00 €	20.183,17 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902762; 4 Stück)	20.170,67 €	0,00 €	20.170,67 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902822; 12 Stück)	20.088,78 €	0,00 €	20.088,78 €
AVONEX 30 Mikrogramm 6 Mio.I.E. Plv.u.Lsg.-M.z.H.e.Inj.L. (PZN: 01511079; 4 Stück)	21.050,64 €	0,00 €	21.050,64 €

PZN=Pharmazentralnummer

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für die Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
DMF			
Tecfidera 240mg (PZN:04870548; 56 Stück)	Patienten mit RRMS	26.726,56 €	2.345.816.897,76 € - 2.867.091.724 €
IFN β-1a, 44 μg, s.c.			
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	22.383,84 €	1.964.652.020,64 € - 2.450.036.561 €
REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	22.096,80 €	1.939.458.232,80 € - 2.370.434.220,00 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	Patienten mit RRMS	22.571,30 €	1.981.105.572,30 € - 2.421.336.207,50 €
REBIF 44 Mikrogramm/0,5ml Inj.Lsg.Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	21.885,91 €	1.920.948.206,61 € - 2.347.810.995,25 €
IFN β-1a, 30 μg, i.m.			
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN: 07687520; 4 Stück)	Patienten mit RRMS	19.666,27 €	1.726.128.184,17 € - 2.109.699.114,25 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Inj.Lsg.i.e.Fertigpen (PZN:07687543; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	20.183,17 €	1.771.497.014,07 € - 2.165.149.561,75 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902762; 4 Stück)	Patienten mit RRMS	20.170,67 €	1.770.399.876,57 € - 2.163.808.624,25 €
AVONEX 30 Mikrogramm 0,5 ml Luer Lock Inj. Lsg. i. e. Fert.-S. (PZN: 01902822; 12 Stück)	Patienten mit RRMS	20.088,78 €	1.763.212.309,38 € - 2.155.023.874,50 €
AVONEX 30 Mikrogramm 6 Mio.I.E. Plv.u.Lsg.- M.z.H.e.Inj.L. (PZN: 01511079; 4 Stück)	Patienten mit RRMS	21.050,64 €	1.847.635.723,44 € - 2.258.207.406,00 €

PZN=Pharmazentralnummer

Literaturverzeichnis

1. Selmaj, K., Gold, R., Kappos, L., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Giovannoni, G., Sweester, M., Novas, M., Raghupathi, K. & Dawson, K. Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 DEFINE trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Joint triennial congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 19.10.2011-22.10.2011 2011 Amsterdam, The Netherlands.
2. Phillips, J. T., Fox, E. J., Selmaj, K., Zhang, R., Novas, M., Sweester, M., Viglietta, V. & Gold, R. Safety profile of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis: long-term interim results from the ENDORSE extension study. 29th Congress of the European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis; 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS, 2.-5.10.2013 2013 Copenhagen, Denmark.
3. Schöttker, B., Lühmann, D., Boulkhemair, D. & Raspe, H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. DIMDI, Köln. Available: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf [Accessed 02.11.2012].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-052 Tecfidera®.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. RE: Mail vom 18.12.2012: Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2012-B-052, Dimthylfumarat. Type to Biogen Idec.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie.
7. Kurtzke, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
8. Dias, S., Sutton, A. J., Ades, A. E. & Welton, N. J. 2013. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making*, 33, 607-17.
9. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. & Walter, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50, 683-91.
10. Lumley, T. 2002. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 21, 2313-24.
11. Lu, G. & Ades, A. E. 2004. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*, 23, 3105-24.
12. Salanti, G., Higgins, J. P., Ades, A. E. & Ioannidis, J. P. 2008. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*, 17, 279-301.
13. Sutton, A. J. & Higgins, J. P. 2008. Recent developments in meta-analysis. *Stat Med*, 27, 625-50.
14. Jones, B., Roger, J., Lane, P. W., Lawton, A., Fletcher, C., Cappelleri, J. C., Tate, H., Moneuse, P. & Psi Health Technology Special Interest Group, Evidence Synthesis sub-team 2011. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat*, 10, 523-31.
15. Roskell, N. S., Zimovetz, E. A., Rycroft, C. E., Eckert, B. J. & Tyas, D. A. 2012. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Curr Med Res Opin*, 28, 767-80.

16. SAS Institute Inc. 2009. SAS/STAT ® 9.2 User's Guide. *In: Edition, S. (ed.). Cary, NC SAS Institute Inc.*
17. Akaike, H. 1973. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. *In: Petrov, B. & Csaki, F. (eds.) Second International Symposium on Information Theory. Akademiai Kiado.*
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013.
19. National Institute For Health and Care Excellence (NICE) 2014. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Final appraisal determination.
20. Lavery, A. M., Verhey, L. H. & Waldman, A. T. 2014. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int*, 2014, 262350.
21. 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. *Neurology*, 42, 859-63.
22. Ebers, G. C., Heigenhauser, L., Daumer, M., Lederer, C. & Noseworthy, J. H. 2008. Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology*, 71, 624-31.
23. La Mantia, L., Di Pietrantonj, C., Rovaris, M., Rigon, G., Frau, S., Berardo, F., Gandini, A., Longobardi, A., Weinstock-Guttman, B. & Vaona, A. 2014. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD009333.
24. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-60.
25. Dias, S., Welton, N. J., Caldwell, D. M. & Ades, A. E. 2010. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*, 29, 932-44.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. August 2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat, Nr. 231, A14-14, Version 1.0, 30.07.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Therapie bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose (MS) wird individuell an das Stadium, den Krankheitsverlauf und die Lebensumstände angepasst. Als Basistherapie bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) stehen verschiedene Interferon-beta-Präparate (IFN β-1a, IFN β-1b), Glatirameracetat (GA), Teriflunomid und seit diesem Jahr auch Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera[®]) zur Verfügung (1).</p> <p>DMF ist als Bestandteil von Fumaderm[®] bereits seit 1994 in der Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen (2).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>I) <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff INF β-1a zugelassen: INF β-1a 30 μg 1 x wöchentlich i.m. (Avonex[®]), sowie IFN β-1a 8,8 μg, 22 μg und 44 μg s.c. (Rebif[®]). Die empfohlene Dosierung von IFN β-1a s.c. beträgt 44 μg 3 x wöchentlich.</p> <p>Die Auswahl von INF β-1a in der Dosierung und Applikationsweise 44 μg s.c. (Rebif[®]) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ist vor dem Hintergrund der vorhandenen Evidenz und Dosierungsempfehlungen aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar.</p> <p>Es gibt Hinweise, dass INF β-1a 44 μg s.c. (Rebif[®]) unter den in Deutschland verfügbaren IFN β-1a Präparaten (Rebif[®] und Avonex[®]) das Wirksamere ist. In einer Metaanalyse kam die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) zu dem Ergebnis, dass die intramuskuläre IFN β-1a Formulierung im indirekten Vergleich eine unterlegene Wirksamkeit in der Schubprophylaxe gegenüber anderen Basistherapeutika inklusive IFN-β 1a s.c. hatte (3). Ebenso kommt eine aktuelle Cochrane Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass IFN β-1a s.c. (Rebif[®]) in der Schubprophylaxe besser wirksam ist als IFN β-1a i.m. (Avonex[®]) (4). Insofern führt die Auswahl der subkutanen Formulierung in der empfohlenen Dosierung als ZVT zu einer eher „konservativen“ Bewertung des Zusatznutzens und ist nachvoll-</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multiplen Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</i></p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif[®] s.c.; Avonex[®] i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ziehbar. Eine Sensitivitätsanalyse des pU unter Einschluss anderer Dosierungen und der i.m.-Formulierung liegt nicht vor.</p> <p>Hutchinson et al. (5) – drei Angestellte des pU fungieren als Mitautoren – stellen in einer Publikation, die eine vom pU finanzierte Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von DMF gegenüber anderen Basistherapeutika bei RRMS zum Inhalt hat, richtigerweise fest, dass indirekte Vergleiche den direkten Vergleichen unterlegen seien (5). Nach Ansicht der Autoren, sollten indirekte Vergleiche Ergebnisse aus Head-to-head-Studien nicht ersetzen, sondern nur ergänzen (vgl. S. 625). Es stellt sich daher die Frage, warum der pU für die vorliegende Nutzenbewertung auf die vorhandene Möglichkeit (CONFIRM-Studie) verzichtet hat, den direkten Vergleich gegenüber GA als ZVT vorzulegen.</p> <p>Auch wenn in der CONFIRM-Studie der GA-Arm nicht verblindet war, und die Studie zur Testung der Überlegenheit gegenüber Placebo konzipiert wurde, hätte der direkte gegenüber dem vorgelegten indirekten Vergleich (der den nicht verblindeten GA-Studienarm genauso einbezieht) eine höhere Aussagekraft gehabt. Zudem wurden die Patienten nicht von den behandelnden, sondern anderen Neurologen untersucht, denen die Studienmedikation nicht bekannt war. Auch bei DMF bleibt offen, ob die Verblindung im Einzelfall immer garantiert war, da die Flush-Symptomatik zu Behandlungsbeginn nur für DMF charakteristisch ist und häufig auftrat.</p>	<p>Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie 109MS302 (CONFIRM) hat neben zwei Studienarmen mit unterschiedlichen Dimethylfumarat-Applikationsfrequenzen sowie Tagesdosen und einem Placebo-Vergleichsarm auch einen aktiv-kontrollierten Vergleichsarm mit Glatirameracetat enthalten. Ein Nachweis des Zusatznutzens hätte auch gegenüber Glatirameracetat geführt werden können, da dieser Wirkstoff ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkte kontrollierte Studien herangezogen werden sollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Glatirameracetat - Studienarm für den Nachweis des Zusatznutzens ausgeschlossen, und hat dies damit begründet, dass dieser nach seiner Auffassung unverblindet als Referenzarm in der Studie mitgeführt worden und für den direkten Vergleich von</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nicht ausreichend gepowert worden sei. Unbenommen einer inhaltlichen Bewertung der Ergebnisse dieser Studie bleibt anzumerken, dass weder fehlende Verblindungen noch die Frage der power per se die Geeignetheit der Studien für einen Zusatznutzennachweis in Frage stellen.
	<p>II) Studiendesign und Endpunkte der Zulassungsstudien</p> <p>Mit INF β-1a hat der pU eine ZVT ausgewählt, die nicht in einer direkten Vergleichsstudie gegenüber DMF geprüft wurde. Da zum Nachweis des Zusatznutzens eine Netzwerk-Metaanalyse vorgelegt wurde, hat das IQWiG die beiden Zulassungsstudien (CONFIRM, DEFINE) nicht im Detail kommentiert.</p> <p>Die AkdÄ kommentiert im Folgenden relevante Aspekte der Zulassungsstudien:</p> <p>Insgesamt entspricht das Studiendesign von CONFIRM und DEFINE den Erwartungen für Zulassungsstudien mit einem hohen Standard.</p> <p>Das Design der CONFIRM-Studie hätte jedoch den Vergleich der aktiven Behandlungen (DMF versus GA) ermöglichen sollen.</p> <p>Eine Studiendauer von zwei Jahren entspricht den Anforderungen der EMA (European Medicines Agency)-Guideline zur Durchführung klinischer Untersuchungen von Arzneimitteln für die Behandlung der MS (6), ist allerdings zu kurz für die ausreichende Erfassung der Krankheitsprogression und zu kurz um die Hypo-</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>these einer – für DMF beanspruchten ((7), S. 18) – neuroprotektiven Wirkung zu untersuchen.</p> <p>Aus klinischer Sicht wird begrüßt, dass MRT-Befunde bei einer Subgruppe von Patienten erhoben wurden und mittels des MS Functional Composite Score (MSFC Gesamtscore, einzelne Skalen zur Gehfähigkeit, Funktion oberer Extremitäten, Kognition) auch Beeinträchtigungen der Kognition erfasst wurden ((7), S. 40). Allerdings hätte man den Einsatz weiterer Skalen zur Erfassung neuropsychologischer Verlaufsparemeter, einschließlich der Fatigue, erwartet.</p> <p>Eine Analyse von Subgruppen nach Vorbehandlung, auch zur Untersuchung Therapieabfolge, wäre der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der wünschenswert gewesen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p>III) <u>Vom pU durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse</u></p> <p>Das IQWiG hält den vorgelegten indirekten Vergleich für Aussagen zum Zusatznutzen (ZN) von DMF gegenüber IFN β-1a aus folgenden Gründen für ungeeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig. b) Das verwendete statistische Modell der Netzwerk-Metaanalyse ist nicht geeignet. c) Die drei grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – sind vom pU nicht adäquat überprüft worden. Darüber hin- 	siehe Ausführungen auf Seite 48 ff.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4, S. 74, 75; IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p>aus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG im Punkt a nicht (siehe unter I. Auswahl der ZVT durch den pU), schließt sich der Kritik der Punkte b und c jedoch teilweise an:</p> <p>Eignung des statistischen Modells</p> <p>Der pU hat dem Dossier Unterlagen zur durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse beigelegt, die der AkdÄ nicht vorliegen. Laut IQWiG wurde die Netzwerk-Metaanalyse auf Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (GLMMs) durchgeführt und dabei der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten für eine Netzwerk-Metaanalyse grundsätzlich gemischte Modelle mit festen und zufälligen Effekten genutzt werden. Es liegt nahe, dass nicht in allen Studien die Effekte zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen gleich sind, sondern dass diese zufällig schwanken. Daher ist es sinnvoll, die Behandlungsgruppen-Studien-Interaktion zusätzlich als zufälligen Effekt zu modellieren. In der Netzwerk-Metaanalyse des pU wurde die Behandlungsgruppen-Studien-Interaktion jedoch nicht als zufälliger Effekt modelliert. Damit weicht der pU vom üblichen Vorgehen in Metaanalysen ab. Stattdessen wurde die individuelle Studie als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen. Davon wird in der Literatur abgeraten (8;9). Bei Whitehead 2002 heißt es diesbezüglich beispielsweise "This approach is rarely used." (S. 149) (10),</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 9 IQWiG	<p>und "Treating the study effects as random parameters is controversial in the field of meta-analysis." (S. 144) (11). Daraus ergibt sich, dass das Modell a) nicht dem Standard entspricht und b) es erlaubt, direkte Vergleiche zwischen Behandlungsarmen verschiedener Studien durchzuführen, was eigentlich vermieden werden sollte.</p> <p>Somit schließt sich die AkdÄ der Kritik des IQWiG am gewählten statistischen Modell an.</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass mit der Wahl des Modells die Standardfehler im Vergleich zu einem Modell mit festen Effekten unterschätzt werden könnten. In der Konsequenz könnte fälschlicherweise eine statistische Signifikanz von Behandlungseffekten angenommen werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre der Vergleich jedoch kein Modell mit nur festen, sondern ein Modell mit gemischten Effekten. Daher ist aus Sicht der AkdÄ nicht vorherzusagen, welche Auswirkungen die unübliche bzw. fehlerhafte Wahl des statistischen Modells auf die Schätzung der Behandlungseffekte genommen hat. Um dies zu beurteilen wäre die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse mittels Wahl eines gängigen statistischen Modells notwendig.</p> <p>Ähnlichkeit</p> <p>Das IQWiG beschreibt die eingeschlossenen Studien bzw. die Charakteristika der Studienpopulationen und kommt – im Gegensatz zum pU – zu dem Schluss, dass die Populationen hinsichtlich Vorbehandlung, Krankheitsschwere, Krankheitsdauer (hier sollte es</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung, S. 19 ff., 30 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10;</p> <p>Dossier Modul 4, S. 104, 308–310</p>	<p>besser Diagnosedauer heißen) und Schubaktivität zu unterschiedlich seien, um mittels eines indirekten Vergleichs einen ZN zu begründen.</p> <p>Insbesondere hinsichtlich der unterschiedlichen Schubraten, die bspw. in den Placebogruppen der eingeschlossenen Studien zwischen 39 % und 84 % schwanken, ist für die AkdÄ die Kritik des IQWiG aus medizinischer Sicht nachvollziehbar. Hinsichtlich der Schübe muss zudem berücksichtigt werden, dass deren Definition und Behandlung in den Studien ggf. unterschiedlich gehandhabt wurden und die schubassoziierte Steroidgabe selbst eine relevante Ko-Therapie mit möglichem Einfluss auf den Studieneffekt darstellt.</p> <p>Gleichzeitig erscheint es der AkdÄ unrealistisch, für indirekte Vergleiche in der MS-Therapie eine hohe Ähnlichkeit der Studien- bzw. Patientencharakteristika zu fordern. Diese Voraussetzung wurde auch in den kürzlich publizierten Metaanalysen der Cochrane Gruppe ((4); DMF noch nicht berücksichtigt) und des CADTH ((3); inklusive DEFINE und CONFIRM) nicht erfüllt. Die eingeschlossenen MS-Studien wurden zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, zwischen denen sich Diagnose und Therapie der MS weiterentwickelt haben. Die Patientenpopulationen, die seit Zulassung von IFN-β und GA für einen Einschluss in Studien zur Verfügung stehen, haben sich wesentlich verändert. Es gibt beispielsweise aktuell deutlich weniger Patienten, die mit vergleichbarer Krankheitsaktivität nicht bereits eine Schubtherapie erhalten. Nied-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 10; Dossier Modul 4, S. 25, 72; S. 321,	<p>rigere Schubraten in aktuellen Head-to-head-Studien (REGARD, BECOME) versus in älteren placebokontrollierten (Zulassungs-)Studien können auch auf diese Veränderungen in den Patientenspopulationen zurückgeführt werden (12;13).</p> <p>Vor dem Hintergrund der Studienlage in der MS-Therapie ist die AkdÄ im Ergebnis der Ansicht, dass sich die Studienpopulationen zwar hinsichtlich relevanter Kriterien unterscheiden, dies einer metaanalytischen Auswertung jedoch nicht prinzipiell entgegensteht, sondern bei der Bewertung der Ergebnissicherheit berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Homogenität Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass es nicht adäquat ist, aus der Nichtsignifikanz potenzieller Einflussfaktoren auf Homogenität zu schließen. Der pU hat mögliche Heterogenität der in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossenen Studien mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen identifiziert. Für die signifikanten Einflussfaktoren wurde das Ausmaß auf den Schätzer jeweils kommentiert (wenn auch nicht quantifiziert), für die nicht-signifikanten Einflussfaktoren jedoch nicht. Die Signifikanz oder Nichtsignifikanz einzelner potenzieller Einflussfaktoren allein ist für die adäquate Beurteilung jedoch nicht ausreichend, sondern es sollte dargestellt werden, ob der Schätzer für den Behandlungseffekt deutlich beeinflusst wird. Daher wäre es aus Sicht der AkdÄ wünschenswert gewesen, die entsprechenden Ergebnisse der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
332 Dossier Modul 4, S. 25; IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, S. 337, S. 312	<p>Korrelations- und Regressionsanalysen transparenter darzustellen.</p> <p>Konsistenz</p> <p>Die Prüfung der Konsistenz durch den pU erfolgte mittels qualitativem Vergleich von Größe und Richtung des Effektschätzers für DMF vs. Placebo bzw. von DMF vs. GA in den Zulassungsstudien und im Vergleich mit dem Netzwerk. Das IQWiG kritisiert (unter anderem), dass keine formalen Konsistenzkriterien angewendet wurden. Die deutlichsten Unterschiede in den Ergebnissen des direkten und indirekten Vergleichs zeigen sich im Vergleich von DMF versus GA für die Endpunkte EDSS nach 24 Wochen (Risk Ratio im direkten Vergleich 0,70; im indirekten 0,85) und Anteil Patienten mit Schüben (Risk Ratio im direkten Vergleich 0,89; im indirekten 0,77). Aus Sicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWiG nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund der Studienlage in der MS-Therapie (siehe oben) ist die AkdÄ im Ergebnis jedoch der Ansicht, dass die Effekte ausreichend konsistent für eine metaanalytische Auswertung sind.</p>	
	<p>IV) <u>Bewertung des Zusatznutzens</u></p> <p>In die Bewertung des Zusatznutzens von DMF 2 x 240 mg oral versus IFN β-1a 44 μg s.c. mittels Netzwerkanalyse sind <u>folgende Endpunkte eingegangen</u>:</p> <p><u>Nutzen</u>: Anteil Patienten mit Schüben, jährliche Schubrate, steroid-behandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (12-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4, S. 39, 40</p>	<p>Wochen-Bestätigung und 24-Wochen-Bestätigung);</p> <p><u>Schaden</u>: Gesamtrate Todesfälle, schwere UAW, Therapieabbrüche aufgrund von UAWs, Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome.</p> <p>Daten zur ZVT und damit zum Zusatznutzen/-schaden <u>fehlen für einige Endpunkte</u>: darunter u. a. Lebensqualität (mittels SF-36, EQ-5D, VAS), Behinderungsprogression mittels MSFC (mit Subskala zur Kognition), Gesamtrate UAW, Infektionen, Flush, gastrointestinale Ereignisse.</p> <p>Ein <u>statistisch signifikanter Zusatznutzen</u> von DMF 2 x 240 mg oral versus IFN β-1a 44 µg s.c. (3 x wöchentlich) hat sich laut Modul 4 des pU gezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • den <u>Anteil Patienten mit Schüben</u> (Risk Ratio 0,791; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65–0,97; p < 0,05) und • die <u>jährliche Schubrate</u> (Annualized Relapse Rate Ratio [ARR] 0,796; 95 % CI 0,65–0,97; p < 0,05). <p>Die Ergebnisse für die übrigen Endpunkte waren <u>nicht signifikant</u> unterschiedlich. Der pU kommt zu dem Ergebnis, dass die <u>Reduktion der Schübe im indirekten Vergleich einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet</u>.</p>	
<p>Dossier Modul 4,</p>	<p>Ferner ergeben sich laut pU <u>„bedeutsame patientenrelevante Vorteile“</u> aus dem fehlenden Auftreten von <u>grippeähnlichen Sympto-</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 42; S. 353 ff.; S. 39; S. 356– 357</p> <p>Dossier Modul 4, S. 180– 184; S. 185– 187;</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung, S. 38</p>	<p>men, die sich laut pU wegen der hohen Ereignisraten unter Placebo nicht haben darstellen lassen. Die vom pU hier angeführte Inzidenz von 70 % unter Rebif[®] lässt sich in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien jedoch nicht verifizieren (dort mit 31 % bis zu 59 % angegeben). Für die Gewichtung dieser UAW sollte berücksichtigt werden, dass sich die grippeähnlichen Symptome laut MS-Leitlinie meist durch eine einschleichende Dosierung, abendliche Injektionen sowie prophylaktische Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kupieren lassen (1).</p> <p>Im Dossier findet sich kein signifikanter Unterschied in den <u>Therapieabbrüchen</u> aufgrund von UAW, der die Annahme einer insgesamt besseren Verträglichkeit von DMF stützen könnte. Zudem sind die unter DMF auftretenden <u>Flush-Symptome</u> (34 % bei mit DMF vs. 4 % bei mit Placebo behandelten Patienten in den Zulassungsstudien, darunter insgesamt 1 % schwerwiegend) und <u>gastrointestinale Beschwerden</u> (48 % bei mit DMF vs. 37 % bei mit Placebo behandelten Patienten in den Zulassungsstudien, insgesamt 1 % schwerwiegend) nicht in die Gesamtschau zum Zusatznutzen eingegangen. Für die Gewichtung dieser UAW sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sie zu einem Großteil im Behandlungsverlauf rückläufig sind.</p> <p>Es wird vom pU darauf verwiesen, dass die <u>Applikationsweise</u> und die damit verbundenen Vorteile für Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Hier wäre aus Sicht der AkdÄ</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 33	<p>die Möglichkeit zur Einbeziehung dieses Aspekts gegeben gewesen, wenn die vom pU angeführten Argumente (fehlende Reaktionen an der Einstichstelle, Wegfall der Selbstinjektion) mit Daten (z. B. über Ausmaß und Schwere <u>applikationsbedingter UAW</u> der ZVT, Auswirkung auf die <u>Lebensqualität</u>) belegt worden wären.</p> <p>Wie bereits vom IQWiG bemängelt, wurden im Herstellerdossier (Modul 4) die <u>Ergebnisse für den in der Zulassungsstudie CONFIRM geprüften GA-Studienarm nicht dargestellt</u>. Für alle anderen in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurden die Ergebnisse der Studienarme genannt. Somit sind dem Dossier keine Daten über mögliche Vorteile einer oralen (DMF) versus subkutanen Studienmedikation (am Beispiel von GA) zu entnehmen.</p> <p>In die vergleichende Bewertung des Schadens sollten aus Sicht der AkdÄ <u>weitere potenzielle unerwünschte Wirkungen bzw. Risiken</u> beider Arzneimittel eingehen:</p> <p>In der Fachinformation von INF β-1a 44 μg s.c. (Rebif®) werden <u>Depressionen</u> als häufig angegeben (14). In den DMF-Zulassungsstudien traten Depressionen selten und nicht häufiger als unter Placebo auf ((7), S. 91). Jedoch sind in den letzten Jahren einzelne Studien publiziert worden, die einen Kausalzusammenhang in Frage stellen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist daher nicht eindeutig geklärt, inwieweit bzw. in welchem Ausmaß das Risiko für das Auftreten einer Depression unter Interferon-β erhöht ist (1).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demgegenüber stehen mögliche Risiken von DMF, die aus der Langzeittherapie bei Psoriasis bekannt sind bzw. die derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden können.</p> <p>Aus der Langzeitanwendung von Fumaraten in der Behandlung der Psoriasis ist bekannt, dass es in Einzelfällen bei länger anhaltender Lymphopenie zu opportunistischen Infektionen wie z. B. einer <u>Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML)</u> gekommen ist (7;15–17). Die AkdÄ hat zudem über ein reversibles Kaposi-Sarkom sowie eine Nocardiose im Zusammenhang mit einer vermutlich durch Fumarsäure ausgelösten Lymphozytopenie berichtet (18;19). Da der Wirkmechanismus von DMF in der Therapie der MS nicht vollständig bekannt ist, wird die PML nach Meinung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als potenzielles Risiko gesehen ((7), S. 100). Bei 28 % der Patienten unter DMF 2 x täglich vs. 3 % unter Placebo trat eine Lymphozytopenie von $< 0,8 \times 10^9/L$ auf, bei 6 % unter DMF 2 x täglich vs. $< 1 \%$ unter Placebo fielen die Lymphozyten unter $0,5 \times 10^9/L$ ((7), S. 93, 94). Anders als bei Fumaderm® (2) existieren keine Vorgaben, die Therapie mit DMF in Abhängigkeit vom Auftreten einer Lymphozytopenie abzusetzen.</p> <p>Es ist nicht abschließend geklärt, ob DMF eine <u>nephrotoxische Wirkung</u> hat. Auf Basis der präklinischen Untersuchungen wird eine tubuläre Nierenschädigung als ein potenzielles Risiko angesehen ((7), S. 22, 27). In den placebokontrollierten Studien war die Häu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4, S. 378– 380	<p>figkeit einer Proteinurie unter DMF 2 x täglich gering höher als unter Placebo (9 % vs. 7 %). Nebenwirkungen an Nieren und Harnwegen traten insgesamt aber etwa vergleichbar häufig auf (19 % vs. 18 %; (7), S. 90). Spontan gemeldete und publizierte Einzelfälle geben Hinweise auf die Auslösung eines akuten Nierenversagens als mögliche Nebenwirkung Fumarsäure-haltiger Arzneimittel in der Therapie der Psoriasis und MS (20).</p> <p>Die Extensionsstudie ENDORSE zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von DMF bei RRMS über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren läuft laut Dossier noch bis Juni 2016. Ergebnisse der Interimsanalyse hätten bisher jedoch keine neuen Sicherheitsaspekte hinsichtlich möglicher opportunistischer Infektionen oder renaler Ereignisse erbracht (21).</p>	
	<p>V) <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Es ist unbekannt, welche Auswirkungen die Wahl des statistischen Modells auf die Schätzung der Behandlungseffekte von DMF versus INF β-1a s.c. genommen hat. Hierfür wären Ergebnissen aus einer Netzwerk-Metaanalyse auf Basis eines üblicheren statistischen Modells notwendig. Zudem zeichnen sich die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien durch Heterogenität bei medizinisch relevanten Patientencharakteristika aus und vergrößern die Ergebnisunsicherheit weiter.</p> <p>Aufgrund dieser Unsicherheiten liegt aus Sicht der AkdÄ ein An-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haltspunkt dafür vor, dass DMF die Schübe wirksamer reduziert als INF β-1a s.c.</p> <p>Ob bzw. wie sich der Vorteil von DMF hinsichtlich der Reduktion der Schübe in eine Verzögerung der MS-Krankheitsprogression umsetzt, ist nicht klar (6). Ein statistisch signifikanter Vorteil von DMF vs. INF β-1a s.c. in Bezug auf die Behinderungsprogression konnte (mittels der auf zwei Jahre begrenzten Zulassungsstudien) nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Den Vorteilen von DMF gegenüber INF β-1a in Bezug auf die Applikationsweise und den grippeähnlichen Symptomen stehen Nachteile hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit und den Flush-Symptomen gegenüber.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit ein Anhaltspunkt für einen Vorteil von DMF gegenüber INF β-1a s.c. in der Reduktion der Schubfrequenz das potenzielle Risiko einer schwerwiegenden Infektion wie der PML aufwiegt.</p> <p>In der Abwägung von Zusatznutzen und -risiken gelangt die AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt zu der Bewertung, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zu erkennen ist. Wegen der bestehenden Unsicherheit sollte das Risiko für das Auftreten einer PML in einem Jahr neu beurteilt werden. In Abhängigkeit von diesem Ergebnis wäre die Bewertung des Zusatznutzens von DMF ggf. zu aktualisieren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2e-Leitlinie: DGN: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Kapitel Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. AWMF-Registernr.: 030/050, Ergänzung April 2014. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: Januar 2012.
2. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Fumaderm[®] initial, Fumaderm[®]". Stand: September 2013.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014; 1.
4. Filippini G, Del GC, Vacchi L et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD008933.
5. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E et al.: Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin 2014; 30: 613-627.
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 20. September 2012.
7. European Medicines Agency (EMA): Tecfidera - Dimethylfumarat: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002601/0000/Rev 1, Doc.Ref.: EMA/800904/2013. London, 26. November 2013.
8. Senn S: The many modes of meta. Drug Information Journal, 2000; 535-549.
9. Jones B, Roger J: Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. Pharmaceut Statist 2014; 10: 523-531.
10. Whitehead A: Comparisons between the various models. In: Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials., 2003; 147-150.
11. Whitehead A: random study effects. In: Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials., 2003; 144-147.
12. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P et al.: Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 71: 766-773.
13. Rieckmann P: Clinical trials in multiple sclerosis: current and future requirements - potential pitfalls. J Neurol 2008; 255 Suppl 6: 66-68.
14. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: April 2014.

15. Ermis U, Weis J, Schulz JB: PML in a patient treated with fumaric acid. N Engl J Med 2013; 368: 1657-1658.
16. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F et al.: PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. N Engl J Med 2013; 368: 1658-1659.
17. Biogen Idec Limited: Fumaderm® initial/Fumaderm®: Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen durch Einhaltung regelmäßiger Laborkontrollen und weiterer Warnhinweise während der Therapie. Rote Hand Brief vom 25. Juni 2013.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Nokardiose bei Lymphopenie durch Fumaderm®. Dtsch Arztebl 2013; 110: A 1220-1221.
19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Reversibles Kaposi-Sarkom unter Fumaderm®-assoziierter Lymphozytopenie. Dtsch Arztebl 2009; 106: A 2380.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Fumarsäure bei Multipler Sklerose. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 1177-1178.
21. Philips JT: Safety profile of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis: long-term interim results from the ENDORSE extension study. Stand: 3. Oktober 2013.

5.3 Stellungnahme TAG Trier

Datum	03. August 2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera®
Stellungnahme von	Dr. med. Jutta Scheiderbauer TAG Trier c/o GPSD e.V. (www.tag-trier.de) Saarstrasse 51-53 54290 Trier in Kooperation mit Bernd Meixner MSK e.V. (http://www.multiple-sklerose-e-v.de/) Erich-Kästner-Straße 50 69190 Walldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Scheiderbauer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapien?</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG soll laut gesetzlichem Auftrag Auskunft darüber geben, ob ein neu zugelassener Wirkstoff, in diesem Fall Dimethylfumarat, einen Zusatznutzen im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Erste Voraussetzung für diese Bewertung wäre, dass das Ausmaß des Nutzens und der Schäden durch die zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt würde. Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden vom g-BA die zur Behandlung der MS zugelassenen Beta-Interferone sowie Glatirameracetat benannt, für die bis zu 20 Jahre an Therapieerfahrungen vorliegen. Die vorliegende „Nutzenbewertung“ verdient diese Bezeichnung nicht, beschränkt sie sich doch auf den Vergleich von Studienergebnissen bezüglich für den langfristigen Effekt nicht validierten Endpunkten über 2-3 Jahre und die ebenfalls rudimentären Kurzzeitdaten zu Nebenwirkungen, die zur Zulassung veröffentlicht worden sind. Doch der Nutzen eines Arzneimittels für die Multiple Sklerose sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die Gesellschaft wird nicht durch solche Kurzzeitdaten wiedergegeben. Schließlich leben Betroffene bis zu 50 Jahre mit dieser Erkrankung. Gerade durch das Fehlen von Veröffentlichungen zu Langzeitevidenzen auch nach 20 Jahren ist es fraglich geworden, ob ein Langzeitnutzen und eine vertretbare Langzeitverträglichkeit überhaupt vorliegen. Die alten Daten aus Zulassungsstudien sind für einen solchen Vergleich nicht mehr aussagekräftig.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie 109MS302 (CONFIRM) hat neben zwei Studienarmen mit unterschiedlichen Dimethylfumarat-Applikationsfrequenzen sowie Tagesdosen und einem Placebo-Vergleichsarm auch einen aktiv-kontrollierten Vergleichsarm mit Glatirameracetat enthalten. Ein Nachweis des Zusatznutzens hätte auch gegenüber Glatirameracetat geführt werden können, da dieser Wirkstoff ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkte kontrollierte Studien herangezogen werden sollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Glatirameracetat - Studienarm für den Nachweis des Zusatznutzens ausgeschlossen, und hat dies damit begründet, dass dieser nach seiner Auffassung unverblindet als Referenzarm in der Studie mitgeführt worden und für den direkten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nicht ausreichend gepowert worden sei. Unbenommen einer inhaltlichen Bewertung der Ergebnisse dieser Studie bleibt anzumerken, dass weder fehlende Verblindungen</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Scheiderbauer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	noch die Frage der power per se die Geeignetheit der Studien für einen Zusatznutzennachweis in Frage stellen.
<p>„Beeinflussung der Schubrate“ ist ein Surrogatendpunkt</p> <p>Der zum Vergleich herangezogene Studienendpunkt „Beeinflussung der Schubrate“ wird als patientenrelevanter Endpunkt bezeichnet. Eine reduzierte Schubrate ist aber nur insofern ein patientenrelevanter Endpunkt, als die Verhinderung von MS-Schüben eine wichtige Symptomlinderung ist. Betrachtet man die Schubrate in Zusammenhang mit einer Beeinflussung der Behinderungsprogression, dann stellt sie lediglich einen nicht validierten Surrogatendpunkt dar. Zwar benutzt das Herstellerdossier eine oft angeführte „Indizienkette“ als scheinbaren Beleg für die Hypothese, dass eine Reduktion der Schubrate in den ersten zwei Erkrankungsjahren die spätere Behinderung reduzieren würde, aber es werden keine Daten angeführt, dass tatsächlich Patienten hinsichtlich ihrer bleibenden Behinderung von einer Früh- und Dauerimmuntherapie profitiert haben, weil es diese Daten nach wie vor nicht gibt. Da jedoch mit Beta-Interferonen und Copaxone schon bis zu 20 Jahre an klinischen Erfahrungen vorliegen, ist ein Ausbleiben dieser Daten suspekt auf einen fehlenden Langzeitnutzen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>
<p>Die Patientensicht fehlt</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG zu Dimethylfumarat ist ein Dokument, das nahezu ohne medizinische oder Patienten-nahe Argumente auskommt. Im Wesentlichen handelt es sich um kaum nachvollziehbare methodische und statistische Argumentationen ohne aussagekräftige Datenbasis. Es ist nicht erkenntlich, an welcher</p>	<p>Die Einbindung von Betroffenen im Rahmen der Erstellung HTA-Berichten ist mittlerweile etablierter internationaler Standard der Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Scheiderbauer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stelle die Patientensicht eingeht. Denn obwohl der Fragebogen zur Beschreibung einer Erkrankung und deren Behandlung, den laut Nutzenbewertung die Geschäftsführerin des DMSG Bundesverbandes e.V. Frau Pitschnau-Michel ausgefüllt haben muss, sehr dezidiert nach Defiziten in der Multiple Sklerose-Behandlung mit den bisherigen und den Verbesserungsmöglichkeiten durch die neue Therapie fragt, enthält die Nutzenbewertung keine der gängigen Patientenerfahrungen mit den Beta-Interferonen sowie Glatirameracetat. Wir hatten versucht, als unabhängige Patientenorganisationen dem IQWiG solche Patientenerfahrungen anhand des Fragebogens mitzuteilen, wurden jedoch abgewiesen. Zur Erläuterung der vielen für die Nutzenbewertung relevanten Probleme der Patienten mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien fügen wir erneut den von uns ausgefüllten Fragebogen bei.(1) In der Tat sind viele der bekannten Patientenerfahrungen nicht durch Daten belegt, doch wäre es gerade die Aufgabe einer Patientenorganisation gewesen, Ärzte und Behörden auf Versorgungsprobleme hinzuweisen, denen diese dann nachzugehen haben. Dass diese Patientenerfahrungen nicht publiziert worden sind, spricht für eine unzureichende Patientenvertretung.</p>	
<p>Schwachpunkte der zweckmäßigen Vergleichstherapien verschwiegen</p> <p>Obwohl der Schwachpunkt der zweckmäßigen Vergleichstherapien im fraglichen Langzeitnutzen und in schlechten Adhärenzdaten infolge belastender Nebenwirkungen liegt, unterlässt es der pU, dies für seine Argumentation für einen Zusatznutzen von DMF auszunutzen. So fehlen im Herstellerdossier Modul 3 wesentliche Nebenwir-</p>	<p>Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:</p> <p>Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN β), Fingolimod, Glatirameracetat, Gluco-corticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Teriflunomid, Alemtuzumab und Dimethylfumarat.</p>

kungen der Interferone wie Fatigue, Depression, Wesensveränderungen und verstärkte Spastik, die erhebliche Einbußen an Lebensqualität verursachen, und die bei DMF bisher nicht beschrieben wurden. Da DMF einen anderen Wirkmechanismus hat als die zweckmäßigen Vergleichstherapien, wenn auch noch nicht vollständig verstanden, besteht bei DMF durchaus noch die Möglichkeit, dass DMF auch auf die Axondegeneration günstig einwirkt, und somit tatsächlich einen Langzeitnutzen bezüglich der bleibenden Behinderung haben könnte. Es ist im Sinne des Patienteninteresses nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die unvollständigen Angaben des pU nicht korrigiert.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.

Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013 in Deutschland im Verkehr. Es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diesen Wirkstoff im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Zudem ist Natalizumab nur für ein begrenztes Patientenkollektiv des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und nicht als Basistherapie anzusehen.

Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen.

Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Darreichungsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fer-

	<p>tigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Gemäß § 7 AM-NutzenV führt der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung auf Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers durch. Der Gemeinsame Bundesausschuss kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen oder Dritte mit der Nutzenbewertung beauftragen.(2) Mit der Nutzenbewertung wird die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Dabei werden die Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens und hinsichtlich der Angaben zu den Therapiekosten bewertet.</p> <p>Damit ist eine eigenständige Ergänzung von unvollständigen Angaben des pharmazeutischen Unternehmers durch das IQWiG nicht vorgesehen.</p>
<p>Unwissenschaftliche Datendarstellung und –interpretation Obwohl das IQWiG korrekt bemerkt, dass die Patientenkollektive</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber</p>

<p>der Interferon- und Glatirameracetatstudien nicht mit den DMF-Studienkollektiven hinsichtlich Krankheitsschwere vergleichbar sind, zieht es daraus keine Schlüsse in Hinblick auf die generelle Indikation zu einer Immuntherapie. Nach Einführung der McDonald-Diagnosekriterien sind die Diagnosezahlen in die Höhe geschossen, ohne dass für die neu hinzugekommen MS-Patienten die alten Prognose- und Studiendaten gelten können. Die vom pU behauptete durchschnittliche Schubrate zu Beginn der Erkrankung von 1,8 pro Jahr pro Patient ist mittlerweile auf 0,5 in den Placeboarmen der jüngsten Studien gesunken.(2) Die alleinige MS-Diagnose nach McDonald-Kriterien ist nicht automatisch mit einer Indikation zu einer Immuntherapie gleichzusetzen. Also sind auch die Angaben zu den Patientenzahlen, für die ein Zusatznutzen erwartet wird, weit überzogen.</p> <p>Gleichermaßen verzerrend sind die pU-Angaben zu Therapiewirkungen in Form von Relativen Risikoreduktionen. Relative Risikoreduktionen erlauben keine Aussage zur Wahrscheinlichkeit eines Therapienutzens und müssen konsequent durch die Absoluten Risikoreduktionsangaben ergänzt werden. Das IQWiG sollte auf einer seriösen Datenpräsentation bestehen.</p>	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Fazit

1. Eine aussagefähige frühe Nutzenbewertung von neuen Medikamenten, so auch von Dimethylfumarat, zur Behandlung der Multiplen Sklerose ist mit der gegenwärtigen IQWiG-Methodik und g-BA-Verfahrensweise nicht gewährleistet.
2. Patientenrelevante Endpunkte müssen valide sein und durch Patienten definiert werden.
3. Daten müssen korrekt beschrieben und interpretiert werden (Absolute Risikoreduktion, Therapieindikation)
4. Die Patientensicht muss die realen Erfahrungen von Betroffenen benennen und muss in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Dazu sollte die gegenwärtige Methodik der Patientenbeteiligung reformiert werden.
5. Eine Nutzenbewertung des Gesamtkonzepts der Behandlung (Evidenzbasierte Indikationen zur Therapie, Patienteninformationen, Nebenwirkungen, Symptomlinderung, Rehabilitation, Leitlinien, Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien, Kosten) mit Überprüfung der Evidenzen für therapeutischen Nutzen und Therapiefolgen durch die Behandlungen der Multiplen Sklerose ist überfällig und Voraussetzung für eine Bewertung neuer Medikamente.

Siehe Ausführungen ab S. 232

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG von Dimethylfumarat der Patientenorganisationen TAG Trier und MSK e.V.

(2) Placebo Cohorts in Phase-3 MS Treatment Trials – Predictors for On-Trial Disease Activity 1990-2010 Based on a Meta-Analysis and Individual Case Data. Stellmann JP, Neuhaus A, Herich L, Schippling S, Roeckel M, Daumer M, Martin R, Heesen C. PLoS One. 2012; 7(11): e50347. Published online Nov 29, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0050347. PMCID: PMC3510222

5.4 Stellungnahme der Genzyme GmbH/sanofi-aventis group

Datum	15.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera®
Stellungnahme von	<i>Genzyme GmbH / sanofi-aventis groupe</i> Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg Kontakt: Frau Dr. Renate Dörner Director Corporate and Government Affairs Tel.: 06102-3674950 Fax: 06102-3674511 e-Mail: renate.doerner@genzyme.com

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Am 01. August 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Dimethylfumarat (Tecfidera[®]) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]) veröffentlicht.</p> <p>Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte Interferon beta-1a (IFN β-1a) s.c. unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus,</p> <p>Da keine direkt vergleichenden Studien vorhanden sind, legte der pU für die Darstellung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens die Zulassungsstudien sowie einen adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>Das IQWiG kommt bei der Bewertung des Zusatznutzens zu dem Ergebnis, dass keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, weder aus einem direkten noch einem indirekten Vergleich.</p>	
<p><u>Methodische Anmerkungen zur Vorgehensweise des IQWiG</u></p> <p>Widerspruch zur AM-Nutzen V und zum SGB V:</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Mul-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich halten wir es für unzulässig, dass Zulassungsstudien in der Bewertung keine Berücksichtigung finden. Dies steht im Widerspruch zur AM-NutzenV und zum SGB V: „Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen“. Ziel der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist nicht allein der Nachweis des Zusatznutzens, sondern auch eine allgemeine Bewertung des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels in seinem Anwendungsgebiet.</p> <p>Bewertung der indirekten Vergleiche:</p> <p>Den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, muss die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, bleibt dem Hersteller nur der Weg über adjustierte indirekte Vergleiche. Sind allerdings die methodischen Hürden so hoch angesetzt, dass diese zwangsläufig scheitern, stellt sich die Frage nach deren Stellenwert im Bewertungsverfahren. Von den bisher durchgeführten ca. 30 indirekten Vergleichen wurde bisher lediglich ein einziger akzeptiert.</p>	<p>tiplen Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Gemäß AM-NutzenV § 5 wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen. [...]. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen. Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen. Der vorgelegte indirekte Vergleich war aufgrund methodischer Mängel für die Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie 109MS302 (CONFIRM) hat neben zwei Studienarmen mit unterschiedlichen Dimethylfumarat-Applikationsfrequenzen sowie Ta-gesdosens und einem Placebo-Vergleichsarm auch einen aktiv-kontrollierten Vergleichsarm mit Glatirameracetat enthalten. Ein Nachweis des Zusatznutzens hätte auch gegenüber Glatirameracetat geführt werden können, da dieser Wirkstoff ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde und für den Nachweis eines Zusatznutzens vorrangig direkte kontrollierte Studien herangezogen werden sollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Glatirameracetat - Studienarm für den Nachweis des Zusatznutzens ausgeschlossen, und hat dies damit begründet, dass</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser nach seiner Auffassung unverblindet als Referenzarm in der Studie mitgeführt worden und für den direkten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber Glatirameracetat nicht ausreichend gepowert worden sei. Unbenommen einer inhaltlichen Bewertung der Ergebnisse dieser Studie bleibt anzumerken, dass weder fehlende Verblindungen noch die Frage der Power per se die Geeignetheit der Studien für einen Zusatznutzennachweis in Frage stellen.</p>
<p><u>Der vorgelegte indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig:</u></p> <p>Nach Auffassung des IQWiGs hätte neben Interferon beta-1a, s.c., 44 µg, 3x pro Woche auch Interferon beta-1a, i. m. 30 µg, 1x pro Woche als zweckmäßige Vergleichstherapie in die Nutzenbewertung einbezogen werden müssen:</p> <p>Anders als vom IQWiG in seinem Bewertungsbericht konstatiert, weicht nach unserer Auffassung die Festlegung im Dossier davon nicht ab. Es sind neben Interferon beta-1a, s.c., 44 µg, 3x pro Woche nicht alle Interferon beta-1a-Präparate einzubeziehen.</p> <p>Im Rahmen der Beratung durch den G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat zur Behandlung der RRMS festgelegt:</p> <p>„Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes“</p> <p>Damit legt der G-BA zwei Wirkstoffe (nicht wie vom IQWiG angenommen drei Wirkstoffe) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, nämlich Interferon beta und Glatirameracetat. Diese Wirkstoffe werden als gleichermaßen geeignet eingestuft.</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multiplen Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</i></p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Un-</p>

Stellungnehmer: Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in Deutschland verfügbaren Interferon beta-Präparate (Interferon beta-1a s.c., Interferon beta-1a i.m. und Interferon beta-1b) unterscheiden sich in Glykosilierungsmuster, Applikationsweg, Applikationsfrequenz und Dosierung. Deswegen prüfte der G-BA die Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der einzelnen Präparate (Rebif®, Avonex®, Betaferon®, Extavia®) und nicht auf Basis der Wirkstoffgruppe (s. Dokument „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ des Verfahrens 2014-05-01-D-100 Dimethylfumarat, veröffentlicht durch den G-BA auf seiner Internetseite). In dieser Prüfung kommt er zu dem Schluss, dass alle Interferon beta-1a-Präparate und alle Interferon beta-1b-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind und formuliert dies als „Beta-Interferone (1a oder 1b)“. Die Auswahl von Rebif® stellt dementsprechend keine Abweichung zur Festlegung durch den G-BA dar.</p> <p>Diese Festlegung entspricht darüber hinaus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (Gilenya®) zur Behandlung von Patienten mit hochaktiver RRMS (ein Teilanwendungsgebiet des Anwendungsgebietes von Dimethylfumarat).</p> <p>Bei Fingolimod wurde spiegelbildlich unter den möglichen Interferon beta-Präparaten ein Präparat, nämlich Avonex, ausgewählt. Bei Dimethylfumarat wurde Rebif als Präparat gewählt.</p> <p>Schon bei der Nutzenbewertung von Teriflunomid wurde die Auswahl von Interferon beta-1a, s.c, 44 µg, 3x pro Woche vom IQWiG als nicht ausreichend erachtet, während bei Fingolimod Interferon beta-1a, i. m. 30 µg, 1x pro Woche als zweckmäßig und ausreichend betrachtet wurde. In diesem Kontext schlagen wir vor, dass im Sinne der Gleichbehandlung in vergleichbaren Nutzenbewertungsverfahren keine unter-</p>	<p>terschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen Studie kann im Vergleichsarm der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln d der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen. Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indirekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die klinischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p>

Stellungnehmer: Genzyme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schiedlichen Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwenden sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	18.08.2014
Stellungnahme zu	Tecfidera / Dimethylfumarat - 2014-05-01-D-100
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Stellungnehmer: Dr. med. Julia Kandenwein Dr. med. Anne-Eve Roske

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag: A14-14, Version: 1.0, Stand: 30.07.2014) wird zur Wahl der ZVT folgende Aussage getroffen:</p> <p>„Der pU legte jedoch in Modul 4 des Dossiers vergleichende Daten nur gegenüber IFN β-1a, 44 μg s.c. (Rebif) vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich bildet damit die zweckmäßige Vergleichs-therapie nur teilweise ab und ist damit inhaltlich unvollständig.“ (1)</p> <p>Nach den Kriterien zur Bestimmung der ZVT und der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach §35a SGB V werden auf Basis der Zulassung folgende mögliche ZVT vom G-BA benannt (2):</p> <ul style="list-style-type: none">• Glatirameracetat, Interferon beta-1a (IFN β-1a), Interferon beta-1b (IFN β-1b), Teriflunomid und Alemtuzumab. <p>Für den indirekten Vergleich mittels Netzwerk Meta-Analyse legt der pU ausschließlich Daten versus IFN β-1a 44μg s.c. (Rebif) vor.</p> <p>Laut Dossierbewertung des IQWiG ist die ZVT durch Beschränkung auf die subkutane Applikationsform von IFN β-1a unvollständig abgebildet.</p> <p>Stellungnahme Roche:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach der Verfahrensordnung zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) lassen sich folgende Aussagen treffen:</p> <p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Wie vom G-BA festgestellt haben die folgenden Arzneimittel eine Zulassung im Anwendungsgebiet: Glatirameracetat, IFN α-1a, IFN α-1b, Teriflunomid und Alemtuzumab.</p> <p>Demnach kann der pU eines der genannten Arzneimittel für einen Vergleich (direkt oder indirekt) heranziehen. Der pU wählt IFN-α1a (Rebif 44μg). Diese Wahl ist durch die FI Rebif 44μg gedeckt:</p> <p><i>Schubförmige Multiple Sklerose</i></p> <p><i>Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 μg, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 μg, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.(3)</i></p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenver-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sicherung erbringbar sein.</p> <p>Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>Teriflunomid ist im Rahmen der Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanten Zusatznutzens beurteilt worden. Für Teriflunomid liegt der Beschluss des G-BA vor. Im Beschluss ist kein Zusatznutzen gegenüber der gewählten ZVT (Rebif 44µg) belegt (4).</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Auszug aus der Nutzenbewertung Teriflunomid: Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013, Dimethylfumarat erst seit dem 1. März 2014 in Deutschland im Verkehr, es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diese beiden Wirkstoffe. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schub-</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multiple Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>förmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z.B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen. (5)</p> <p>Das IQWiG folgt der Einschränkung der Vergleichstherapie im indirekten Vergleich auf die subkutane Applikationsform von IFN β-1a (Rebif) nicht und führt die Nutzenbewertung gegenüber IFN β-1a durch. (1)</p> <p>Direkt vergleichende Studien von Dimethylfumarat versus IFN β-1a (Rebif) liegen nicht vor.</p> <p>Stellungnahme Roche:</p> <p>Die Ablehnung eines indirekten Vergleichs des pU versus einem selektiven IFN β-1a (Rebif) ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Teriflunomid (Aubagio) wurde der direkte</p>	<p>des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kann der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen. Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen Studie kann im Vergleichsarm einer der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe unter Auswahl eines der dafür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel verwendet werden.</p> <p>Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indirekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die kli-</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich versus IFN β-1a (Rebif) vom G-BA akzeptiert (5).</p> <p>Der pU hat in einer Beratung die ZVT erfragt und erhielt die Aussage: „unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen <u>unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe</u> Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) <u>frei zu wählen</u>“ (6).</p> <p>Diese Ablehnung der selektiven Darstellung widerspricht damit der Möglichkeit der freien Wahl unter den Fertigarzneimitteln unter Berücksichtigung der Zulassung.</p> <p>Ein ausschließlicher Vergleich gegen IFN β-1a (Rebif) folgt der auch vom pU dargelegten Rationale der besten Evidenz.</p> <p>Aufgrund verschiedenster Reviews und Analysen wird IFN β-1a (Rebif) zur Behandlung der RRMS bezüglich klinischer und bildgebender Evaluation favorisiert (7-9).</p> <p>Daraus resultierend ist aus Sicht von Roche, auch ein selektiver (indirekter) Vergleich mit dem Fertigarzneimittel IFN β-1a (Rebif) ist zu akzeptieren.</p>	<p>nischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Dimethylfumarat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung (Auftrag: A14-14, Version: 1.0, Stand: 30.07.2014). 2014.
2. G-BA. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2014-05-01-D-100 Dimethylfumarat, Stand: Juli 2014. 2014.
3. Merck. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm, Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand April 2014. 2014.
4. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid vom 20. März 2014. 2014.
5. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid; 20. März 2014. 2014.
6. Biogen Idec GmbH. Dimethylfumarat (Tecfidera®), Modul 3 A, Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Stand: 28.04.2014. 2014.
7. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *Journal of the neurological sciences*. 2011;302(1-2):96-105.
8. Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: update and clinical implications. *Neurology*. 2008;71(24 Suppl 3):S8-13.
9. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:CD008933.

5.6 Stellungnahme der NeuroTransConcept GmbH

Datum	<< 19.August.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Dimethylfumarat/Tecfidera >>
Stellungnahme von	<< NeuroTransConcept GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NeuroTransConcept ist ein bundesweites Netzwerk niedergelassener neurologischer, psychiatrischer und nervenärztlicher Fachärzte, die einen definierten und nach DIN ISO 9001 zertifizierten Katalog an Qualitätskriterien erfüllen (www.neurotransconcept.com). NeuroTransConcept betreibt Datenbanken für verschiedene neurologische und psychiatrische chronische Erkrankungen zum Zwecke der Qualitätssicherung und Versorgungsforschung. Die ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter sind für die Datenerhebung und -dokumentation spezifisch geschult, die Ärzte für EDSS-Erhebung zertifiziert. Die Datenerfassung erfolgt durch die teilnehmenden Praxen des NeuroTransConcept-Verbundes in Echtzeit während oder zeitnah zum Patientenkontakt nach einem standardisierten Vorgehen. Die erhobenen Daten werden zentral anonymisiert gepoolt, dann anhand des Studienprotokolls jeweils gezielt extrahiert und analysiert. Strukturen und Abläufe der NTC-Datenbanken sind von der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärzte Bayern geprüft und mit Bescheid vom 14.06.2012 für ethisch korrekt beurteilt worden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ziel der Kohorten Studie</p> <p>Dimethylfurat (DMF) Tecfidera® ist seit April 2014 zur ambulanten oralen Therapie bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) in Deutschland verfügbar.</p> <p>Ziel der Analyse ist es, in dieser frühen Phase nach Einführung von DMF ein Verständnis zu entwickeln, wie Patienten mit RRMS, bei denen sich Arzt und Patient für DMF entscheiden, in ihrem vorhergehenden Verlauf und zum Zeitpunkt der Therapieänderung bzgl. klinischer, soziodemographischer und Lebensqualitätsparameter charakterisiert sind und sich ggf. von Patienten mit anderen Krankheitsverlauf-modifizierenden, nicht immunsuppressiven Substanzen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unterscheiden.</p>	
	<p>Methodik</p> <p>Studiendesign</p> <p>Dies ist eine Kohortenstudie bei Patienten mit RRMS in der ambulanten Versorgung in Deutschland mit Daten aus einem Zeitraum von 01.01.2009 bis 30.07.2014.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel</p>

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In dieser Analyse werden demographische, sozioökonomische und klinische Parameter bei RRMS-Patienten aus der Datenbank des NeuroTransConcept-Netzwerkes analysiert.</p> <p>Definition der Studien-Kohorte und Untersuchungszeitraum</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit RRMS.</p> <p>Die meisten Patienten, die bisher DMF erhalten haben, wurden von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf DMF umgestellt.</p> <p>Um eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen zu erreichen, wurden in diese Analyse nur Patienten eingeschlossen, für die folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vormedikation mit einer den MS-Krankheitsverlauf modifizierenden Therapie (disease-modifying-drug, DMD) • Umstellung auf Neumedikation mit Interferon β-1a (IFN-β-1a, Rebif®), Interferon β-1b (IFN-β-1b, Betaferon® und Extavia®), Copaxone® (Cop) oder Dimethylfurat (DMF) Tecfidera® • Dokumentation klinischer Parameter zu Therapiebeginn <p>In die Analyse geht der Zeitraum von 4 Quartalen vor Beginn der Medikation und der Zeitraum von 2 Quartalen nach Beginn der Medikation ein.</p>	<p>nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>statistische Analyse</p> <p>Die Analyse ist für dieses Protokoll primär deskriptiv. Für kontinuierliche Variablen werden deskriptive statistische Werte errechnet (Anzahl n, Mittelwert, Standardabweichung, ggf 95% Konfidenzintervall, Minimum, Maximum). Häufigkeiten und Prozentanteile werden für kategoriale Parameter angegeben. Ggf. werden Gruppenunterschiede mit den geeigneten Methoden auf ihre statistische Unterschiedlichkeit überprüft. SPSS Versionen 20 und 22 werden für die Analyse eingesetzt.</p>													
	<p>Ergebnisse</p> <p>Klinische Charakteristika</p> <p>Insgesamt liegen Daten von 1591 Patienten mit RRMS vor, für die vorangehende Medikation und dann folgende Neumedikation dokumentiert sind und klinische Daten zum Zeitpunkt der Medikamentenumstellung vorliegen.</p> <table border="1" data-bbox="280 1018 790 1278"> <thead> <tr> <th>Geschlecht</th> <th>Häufigkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>weiblich</td> <td>1189</td> <td>74,7</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>402</td> <td>25,3</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1591</td> <td>100,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Gesamtkohorte aller eingeschlossenen Patienten zeigt die zu erwartende Ge-</p>	Geschlecht	Häufigkeit	Prozent	weiblich	1189	74,7	männlich	402	25,3	Gesamt	1591	100,0	
Geschlecht	Häufigkeit	Prozent												
weiblich	1189	74,7												
männlich	402	25,3												
Gesamt	1591	100,0												

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>schlechtsverteilung mit 3:1 weiblichen gegenüber männlichen Patienten.</p> <p>1591 Patienten mit RRMS erfüllten die genannten Einschlusskriterien für diese Kohortenstudie. Bei diesen wurde die dokumentierte Vormedikation beendet und mit folgenden Anteilen die neue Medikation begonnen:</p> <p>Neumedikation (Umstellung auf Neumedikation Prozentuale Anteile)</p> <table border="1" data-bbox="286 751 846 1023"> <thead> <tr> <th>med_t0_grp</th> <th>Häufigkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMF</td> <td>496</td> <td>31,2</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>323</td> <td>20,3</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>312</td> <td>19,6</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>460</td> <td>28,9</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1591</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Klinische Charakteristika zu Beginn der Neumedikation: Deskriptive Statistik und t-Test Vergleich mit DMF</p> <table border="1" data-bbox="286 1161 1375 1394"> <thead> <tr> <th>Parameter zu Beginn der Neumedikation</th> <th>N</th> <th>Mittelwert</th> <th>Standardabweichung</th> <th>Standardfehler des MW</th> <th>t-Test Vgl z</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Alter (Jahre)</td> <td>DMF</td> <td>496</td> <td>42,25</td> <td>10,563</td> <td>,474</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>323</td> <td>39,29</td> <td>10,092</td> <td>,562</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>312</td> <td>41,85</td> <td>10,736</td> <td>,608</td> </tr> </tbody> </table>		med_t0_grp	Häufigkeit	Prozent	DMF	496	31,2	IF-β-1a	323	20,3	IF-β-1b	312	19,6	Copaxone	460	28,9	Gesamt	1591	100	Parameter zu Beginn der Neumedikation	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des MW	t-Test Vgl z	Alter (Jahre)	DMF	496	42,25	10,563	,474	IF-β-1a	323	39,29	10,092	,562	IF-β-1b	312	41,85	10,736	,608	
med_t0_grp	Häufigkeit	Prozent																																								
DMF	496	31,2																																								
IF-β-1a	323	20,3																																								
IF-β-1b	312	19,6																																								
Copaxone	460	28,9																																								
Gesamt	1591	100																																								
Parameter zu Beginn der Neumedikation	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des MW	t-Test Vgl z																																					
Alter (Jahre)	DMF	496	42,25	10,563	,474																																					
	IF-β-1a	323	39,29	10,092	,562																																					
	IF-β-1b	312	41,85	10,736	,608																																					

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	Copaxone	460	39,25	10,264	,479		0,000	
	MS Dauer (Jahre)							
	DMF	494	8,83	6,732	,303			
	IF-β-1a	320	7,28	6,049	,338		0,001	
	IF-β-1b	311	8,29	7,077	,401		ns	
	Copaxone	459	6,45	5,811	,271		0,000	
	Dauer letzte Vor-medikation (Tage)							
	DMF	495	1121,15	1142,218	51,339			
	IF-β-1a	323	738,58	850,193	47,306		0,000	
	IF-β-1b	312	1104,29	1161,289	65,745		ns	
	Copaxone	460	617,73	773,861	36,081		0,000	
	EDSS zur Umstel-lung							
	DMF	444	2,412	1,6172	,0767			
	IF-β-1a	243	2,461	1,8294	,1174		ns	
	IF-β-1b	234	2,784	1,8242	,1193		ns	
	Copaxone	376	2,605	1,8616	,0960		ns	
	EDSS Ambulation Score zur Umstel-lung							
	DMF	404	,48	1,305	,065			
	IF-β-1a	219	,74	1,733	,117		0,039	
	IF-β-1b	203	,85	1,870	,131		0,013	
	Copaxone	330	,82	1,927	,106		0,007	
	Schübe im Vorjahr							
	DMF	496	,45	,731	,033			
	IF-β-1a	323	,77	1,034	,058		0,000	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20%;">IF-β-1b</td> <td style="width: 10%;">312</td> <td style="width: 10%;">,56</td> <td style="width: 10%;">,858</td> <td style="width: 10%;">,049</td> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">ns</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>460</td> <td>,75</td> <td>,991</td> <td>,046</td> <td></td> <td>0,000</td> </tr> </table>							IF-β-1b	312	,56	,858	,049		ns	Copaxone	460	,75	,991	,046		0,000
IF-β-1b	312	,56	,858	,049		ns														
Copaxone	460	,75	,991	,046		0,000														
<p>RRMS Patienten, die in 2014 nach einer anderen DMD-Therapie mit der Therapie mit DMF begonnen haben, waren statistisch signifikant älter, länger an MS erkrankt und länger auf der jeweiligen Vormedikation als die Patienten, deren Therapie zwischen 01.01.2009 und 30.06.2014 auf IFN-β-1a oder Copaxone umgestellt wurden, nicht aber auf IFN-β-1b.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Umstellung der Therapie war der EDSS Gesamtscore in allen Therapiegruppen gleich, allerdings waren der EDSS Ambulation Subscore und die Schubrate im Jahr vor dem Wechsel in der DMF Gruppe statistisch signifikant niedriger als in den Gruppen mit Therapiewechsel auf IF-β1a und Copaxone.</p> <p>In dieser Population sind die klinischen Charakteristika zum Zeitpunkt der Therapieumstellung für die Gruppen mit Umstellung auf DMF und IFN-β-1b am ähnlichsten, mit Ausnahme des höheren Alters der DMF Patienten.</p> <p>Veränderungen EDSS im Jahr vor Beginn der neuen Medikation</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">EDSS Änderung im Jahr vor Therapieum-</th> <th style="width: 15%;">Mittelwert</th> <th style="width: 15%;">Standard- abweichung</th> <th style="width: 15%;">Standard- fehler des Mittelwertes</th> </tr> </thead> </table>							EDSS Änderung im Jahr vor Therapieum-	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes										
EDSS Änderung im Jahr vor Therapieum-	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler des Mittelwertes																	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1" data-bbox="286 528 1122 815"> <thead> <tr> <th>stellung auf</th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMF</td> <td>-,2015</td> <td>,72233</td> <td>,04372</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>-,2054</td> <td>1,08128</td> <td>,10217</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>-,1316</td> <td>1,10658</td> <td>,11353</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>-,2169</td> <td>,96826</td> <td>,07515</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="271 884 1375 983">Die Mittelwerte des EDSS-Gesamtscores zeigen für alle Therapien einen weitgehend konstanten Verlauf im Jahr vor der Therapieumstellung mit nur minimaler Veränderung von ca. 0,2 Punkten Besserung im EDSS.</p> <table border="1" data-bbox="286 987 1270 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">rozent Anteile der jeweiligen EDSS-Änderung im Jahr vor neuer Therapie</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Umstellung auf</th> </tr> <tr> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>edss#t4_t0</td> <td>-5,00</td> <td>0,0</td> <td>0,9</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-4,00</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-3,50</td> <td>0,4</td> <td>0,9</td> <td>1,1</td> <td>0,0</td> </tr> </tbody> </table>				stellung auf				DMF	-,2015	,72233	,04372	IF-β-1a	-,2054	1,08128	,10217	IF-β-1b	-,1316	1,10658	,11353	Copaxone	-,2169	,96826	,07515	rozent Anteile der jeweiligen EDSS-Änderung im Jahr vor neuer Therapie		Umstellung auf				DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	edss#t4_t0	-5,00	0,0	0,9	0,0	0,0		-4,00	0,0	0,0	0,0	0,6		-3,50	0,4	0,9	1,1	0,0	
stellung auf																																																					
DMF	-,2015	,72233	,04372																																																		
IF-β-1a	-,2054	1,08128	,10217																																																		
IF-β-1b	-,1316	1,10658	,11353																																																		
Copaxone	-,2169	,96826	,07515																																																		
rozent Anteile der jeweiligen EDSS-Änderung im Jahr vor neuer Therapie		Umstellung auf																																																			
		DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																																																
edss#t4_t0	-5,00	0,0	0,9	0,0	0,0																																																
	-4,00	0,0	0,0	0,0	0,6																																																
	-3,50	0,4	0,9	1,1	0,0																																																

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-3,00	0,4	0,0	0,0	0,6	
	-2,50	0,4	0,0	0,0	1,8	
	-2,00	3,7	5,4	2,1	3,0	
	-1,50	5,5	5,4	8,4	3,6	
	-1,00	7,7	8,9	8,4	13,3	
	-,50	7,7	9,8	16,8	13,3	
	,00	60,4	53,6	48,4	47,6	
	,50	8,8	4,5	5,3	8,4	
	1,00	4,0	5,4	2,1	3,0	
	1,50	0,7	2,7	1,1	1,2	
	2,00	0,4	1,8	4,2	1,8	
	2,50	0,0	0,0	0,0	1,2	
	3,00	0,0	0,0	1,1	0,0	
	4,50	0,0	0,0	0,0	0,6	
	5,00	0,0	0,9	0,0	0,0	
	6,00	0,0	0,0	1,1	0,0	
	Gesamt	100,0	100,0	100,0	100,0	
	EDSS Veränderung		Umstellung auf			

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 533 741 582">im Jahr vor Neumedikation Prozen- tanteile</th> <th data-bbox="748 533 875 582">DMF</th> <th data-bbox="882 533 1010 582">IF-β-1a</th> <th data-bbox="1016 533 1144 582">IF-β-1b</th> <th data-bbox="1151 533 1272 582">Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 587 741 639">EDSS Verbesserung</td> <td data-bbox="748 587 875 639">25,6</td> <td data-bbox="882 587 1010 639">31,3</td> <td data-bbox="1016 587 1144 639">36,8</td> <td data-bbox="1151 587 1272 639">36,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 644 741 697">EDSS unverändert</td> <td data-bbox="748 644 875 697">60,4</td> <td data-bbox="882 644 1010 697">53,6</td> <td data-bbox="1016 644 1144 697">48,4</td> <td data-bbox="1151 644 1272 697">47,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 702 741 754">EDSS Verschlechterung</td> <td data-bbox="748 702 875 754">13,9</td> <td data-bbox="882 702 1010 754">15,2</td> <td data-bbox="1016 702 1144 754">14,7</td> <td data-bbox="1151 702 1272 754">16,3</td> </tr> </tbody> </table>						im Jahr vor Neumedikation Prozen- tanteile	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	EDSS Verbesserung	25,6	31,3	36,8	36,1	EDSS unverändert	60,4	53,6	48,4	47,6	EDSS Verschlechterung	13,9	15,2	14,7	16,3
im Jahr vor Neumedikation Prozen- tanteile	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																					
EDSS Verbesserung	25,6	31,3	36,8	36,1																					
EDSS unverändert	60,4	53,6	48,4	47,6																					
EDSS Verschlechterung	13,9	15,2	14,7	16,3																					
<p>Es zeigt sich, dass nur bei im Mittel 15% der Patienten eine Verschlechterung des EDSS im Jahresverlauf vor Änderung der Therapie eintrat. Dies entspricht in etwa dem Anteil von 19% der Medikamentenumstellungen, bei denen unzureichende Wirksamkeit als Ursache angegeben wird (siehe unten). Patienten, die auf DMF umstellen, zeigen tendenziell einen stabileren Verlauf mit einem höheren prozentualen Anteil von Verläufen mit konstantem EDSS und weniger Verbesserungen oder Verschlechterungen als in den anderen Therapiegruppen.</p>																									
<p>Grad der Behinderung und Partizipation am Leben</p>																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1166 414 1342">Grad der Behinderung zu Therapiebeginn</th> <th data-bbox="421 1166 548 1342">Therapiegruppen</th> <th data-bbox="555 1166 725 1342">Mittelwert</th> <th data-bbox="732 1166 902 1342">Standardabweichung</th> <th data-bbox="909 1166 1057 1342">Standardfehler des Mittelwertes</th> <th data-bbox="1064 1166 1211 1342">t-Test Vgl zu DMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1347 414 1388">gdb_t0</td> <td data-bbox="421 1347 548 1388">DMF</td> <td data-bbox="555 1347 725 1388">30,29</td> <td data-bbox="732 1347 902 1388">30,778</td> <td data-bbox="909 1347 1057 1388">1,687</td> <td data-bbox="1064 1347 1211 1388"></td> </tr> </tbody> </table>						Grad der Behinderung zu Therapiebeginn	Therapiegruppen	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vgl zu DMF	gdb_t0	DMF	30,29	30,778	1,687									
Grad der Behinderung zu Therapiebeginn	Therapiegruppen	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vgl zu DMF																				
gdb_t0	DMF	30,29	30,778	1,687																					

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1" data-bbox="286 528 1216 671"> <tbody> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>36,03</td> <td>33,705</td> <td>2,752</td> <td>0,066</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>45,84</td> <td>32,385</td> <td>2,653</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>40,99</td> <td>32,505</td> <td>2,322</td> <td>0,000</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="271 738 1375 842">Der Mittelwert des Grades der Behinderung zu Beginn der Therapie war bei Beginn mit DMF statistisch signifikant niedriger als bei Umstellung auf IF-β-1b und Copaxone, nicht signifikant niedriger im Vergleich zu IF-β-1a.</p> <p data-bbox="271 858 1375 954">45% der Patienten mit DMF hatten zu Beginn der Therapie einen GdB von 0. Die anderen Therapiegruppen zeigten höhere prozentuale Anteile bei GdB höher als 70%.</p> <table border="1" data-bbox="286 959 1216 1369"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grad der Behinderung zu Therapiebeginn gdb_t0</th> <th colspan="4">Therapiegruppen Prozentuale Anteile</th> </tr> <tr> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>45</td> <td>30</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>					IF-β-1a	36,03	33,705	2,752	0,066	IF-β-1b	45,84	32,385	2,653	0,000	Copaxone	40,99	32,505	2,322	0,000	Grad der Behinderung zu Therapiebeginn gdb_t0	Therapiegruppen Prozentuale Anteile				DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	0	45	30	30	25	10	0	1	1	0	15	0	0	1	0	20	1	1	1	2	25	0	1	0	0	30	8	11	9	9	
IF-β-1a	36,03	33,705	2,752	0,066																																																								
IF-β-1b	45,84	32,385	2,653	0,000																																																								
Copaxone	40,99	32,505	2,322	0,000																																																								
Grad der Behinderung zu Therapiebeginn gdb_t0	Therapiegruppen Prozentuale Anteile																																																											
	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																																																								
0	45	30	30	25																																																								
10	0	1	1	0																																																								
15	0	0	1	0																																																								
20	1	1	1	2																																																								
25	0	1	0	0																																																								
30	8	11	9	9																																																								

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																		
	40	4	2	3	3																														
	50	21	16	23	23																														
	60	9	9	12	5																														
	70	3	5	5	9																														
	75	0	0	0	0																														
	80	6	9	5	14																														
	90	1	1	3	3																														
	100	3	7	8	7																														
	Gesamt	100	100	100	100																														
<p>participation_t0 * med_t0_grp Kreuztabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Partizipation zu Beginn der Medikation</th> <th colspan="4">Therapiegruppen</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Prozent-Anteile</th> </tr> <tr> <th>participation_t0</th> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine funktionellen Einschränkungen</td> <td>87</td> <td>80</td> <td>84</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>leichte funk. Einsch., voll gehfähig</td> <td>12</td> <td>17</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>eingeschränkt gehfähig</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>							Partizipation zu Beginn der Medikation	Therapiegruppen				Prozent-Anteile				participation_t0	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	keine funktionellen Einschränkungen	87	80	84	82	leichte funk. Einsch., voll gehfähig	12	17	15	16	eingeschränkt gehfähig	1	3	1	1
Partizipation zu Beginn der Medikation	Therapiegruppen																																		
	Prozent-Anteile																																		
participation_t0	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																															
keine funktionellen Einschränkungen	87	80	84	82																															
leichte funk. Einsch., voll gehfähig	12	17	15	16																															
eingeschränkt gehfähig	1	3	1	1																															

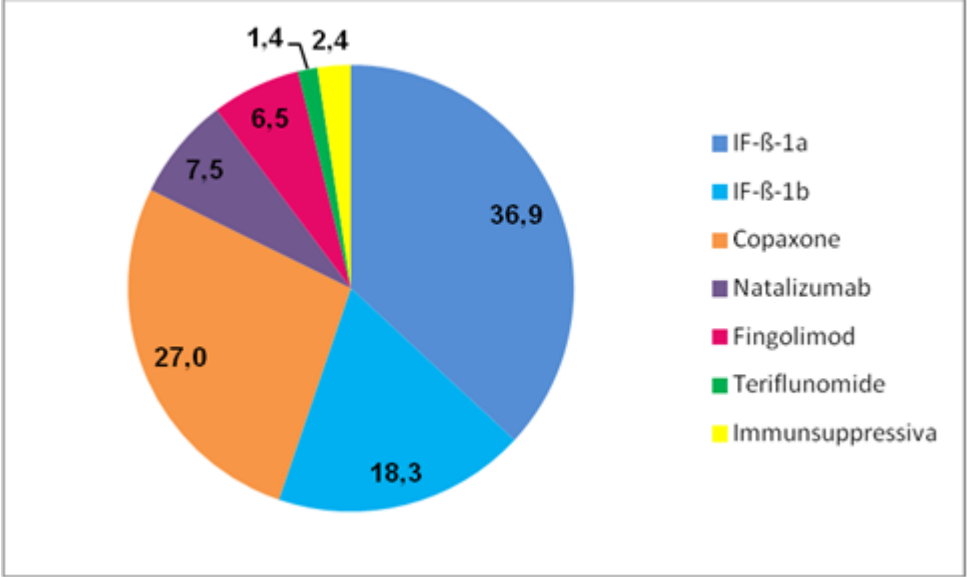
Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
<table border="1" data-bbox="286 528 1370 660"> <tr> <td>rollstuhlpflichtig (>80% des Tages)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>bettlägerig (80% des Tages)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </table> <p data-bbox="271 730 1370 799">In allen Therapiegruppen waren über 95% der Patienten nicht und nur gering in ihrer Partizipation durch die MS-bedingten Defizite eingeschränkt.</p>					rollstuhlpflichtig (>80% des Tages)	0	0	0	0	bettlägerig (80% des Tages)	0	0	0	0	Gesamt	100	100	100	100																																								
rollstuhlpflichtig (>80% des Tages)	0	0	0	0																																																							
bettlägerig (80% des Tages)	0	0	0	0																																																							
Gesamt	100	100	100	100																																																							
<p data-bbox="271 863 1370 898">Verteilung der Medikamentengruppen der Vormedikation und Neumedikation</p> <table border="1" data-bbox="286 951 1137 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Prozentanteile</th> <th colspan="4">Umstellung auf</th> </tr> <tr> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Umstellung von</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DMF</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> <td>0,0</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>36,9</td> <td>30,0*</td> <td>37,2</td> <td>52,0</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>18,3</td> <td>22,9</td> <td>23,7**</td> <td>27,4</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>27,0</td> <td>26,0</td> <td>22,4</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>7,5</td> <td>7,4</td> <td>3,2</td> <td>6,7</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>6,5</td> <td>4,3</td> <td>2,9</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomide</td> <td>1,4</td> <td>0,3</td> <td>0,0</td> <td>0,7</td> </tr> <tr> <td>Mitoxantron</td> <td>1,2</td> <td>5,0</td> <td>5,8</td> <td>6,5</td> </tr> </tbody> </table>					Prozentanteile	Umstellung auf				DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	Umstellung von					DMF	0,0	0,0	0,0	0,2	IF-β-1a	36,9	30,0*	37,2	52,0	IF-β-1b	18,3	22,9	23,7**	27,4	Copaxone	27,0	26,0	22,4	0,0	Natalizumab	7,5	7,4	3,2	6,7	Fingolimod	6,5	4,3	2,9	4,3	Teriflunomide	1,4	0,3	0,0	0,7	Mitoxantron	1,2	5,0	5,8	6,5	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nut-zenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unter-nehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweck-mäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.
Prozentanteile	Umstellung auf																																																										
	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																																																							
Umstellung von																																																											
DMF	0,0	0,0	0,0	0,2																																																							
IF-β-1a	36,9	30,0*	37,2	52,0																																																							
IF-β-1b	18,3	22,9	23,7**	27,4																																																							
Copaxone	27,0	26,0	22,4	0,0																																																							
Natalizumab	7,5	7,4	3,2	6,7																																																							
Fingolimod	6,5	4,3	2,9	4,3																																																							
Teriflunomide	1,4	0,3	0,0	0,7																																																							
Mitoxantron	1,2	5,0	5,8	6,5																																																							

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <tr> <td>Methotrexat</td> <td>0,2</td> <td>0,3</td> <td>1,0</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>Azathioprin</td> <td>1,0</td> <td>3,7</td> <td>3,8</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </table>	Methotrexat	0,2	0,3	1,0	0,2	Azathioprin	1,0	3,7	3,8	2,0	Gesamt	100	100	100	100				<p>Hier zeigen sich Wechsel innerhalb der Substanzgruppe durch Präparatewechsel: * Vormedikation IF-β-1a umfasst Rebif und Avonex, Umstellungsmedikation erfasst nur Rebif ** Vormedikation und Umstellungsmedikation umfassen Betaferon und Extavia</p> <p>Vormedikation vor DMF ohne substanzidentische Umstellungen (prozentuale Verteilung)</p>	
Methotrexat	0,2	0,3	1,0	0,2																	
Azathioprin	1,0	3,7	3,8	2,0																	
Gesamt	100	100	100	100																	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	 <table border="1" data-bbox="286 544 1249 1123"> <caption>Patient Distribution by Pre-treatment</caption> <thead> <tr> <th>Medikament</th> <th>Anteil (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>36.9</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>18.3</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>27.0</td> </tr> <tr> <td>Natalizumab</td> <td>7.5</td> </tr> <tr> <td>Fingolimod</td> <td>6.5</td> </tr> <tr> <td>Immunsuppressiva</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomide</td> <td>1.4</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="273 1145 1366 1276">Es zeigt sich im ersten halben Jahr nach Markteinführung von DMF, dass Patienten von allen Arten der Vormedikation auf DMF umgestellt werden. Innerhalb der injizierbaren Medikamente mehr Patienten von IF-β-1a (Rebif®) als von Copaxone, als von IF-β-1b.</p>	Medikament	Anteil (%)	IF-β-1a	36.9	IF-β-1b	18.3	Copaxone	27.0	Natalizumab	7.5	Fingolimod	6.5	Immunsuppressiva	2.4	Teriflunomide	1.4	
Medikament	Anteil (%)																	
IF-β-1a	36.9																	
IF-β-1b	18.3																	
Copaxone	27.0																	
Natalizumab	7.5																	
Fingolimod	6.5																	
Immunsuppressiva	2.4																	
Teriflunomide	1.4																	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Gründe für die Beendigung der Vormedikation

Gründe für die Beendigung der Vormedikation		Gründe für die Beendigung der Vormedikation																				
Um- stellung auf	Vormedi- kation	Patient en Wunsche	Grippa le UEW	Depres sion	Etiolo gie	UeW	Compli ance schlech t	Unzure ichend e Wirksa mkeit	Umset zung	Prozentuale Anteile						Angst vor UeW	Pat fühlt sich zu gesun d	Schwa nger schaf t	Höchst dosis erreich t	sonsti ges	Gesamt	
										Antikör per Virus- titer	Kinder wunsche	Spritze n phobie	fehlen de Über zeugun g	UeW	Pat fühlt sich zu gesun d							Schwa nger schaf t
Um- stellung auf Tecfidera	Metho- trexat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,2	
	Mitox- antron	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	1,2
	Aza- thioprin	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,0
	Tecfidera	0,2	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	1,4
	mido	7,5	0,4	0,2	0,2	5,8	0,0	5,4	2,2	0,0	0,6	0,8	0,2	0,2	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	27,0
	Copaxone	0,8	0,0	0,0	0,0	3,8	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	6,5
	Fingoglimod	1,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	1,0	0,4	1,4	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	2,0	7,5
	Natalizumab	5,4	2,2	0,8	0,2	2,6	0,2	2,8	1,2	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	1,6	18,3
	IF-B-1b	8,1	3,8	1,4	0,4	6,3	0,0	5,4	3,0	0,2	0,8	0,6	0,4	0,2	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8	36,9
	IF-B-1a	24,2	6,5	2,4	0,8	20,2	0,2	15,5	7,7	1,6	2,0	2,0	0,6	0,2	0,0	2,6	0,2	0,2	0,0	0,0	12,7	100,0
Um- stellung auf Copaxone	DMF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	
	Metho- trexat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	
	Mitox- antron	0,2	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0	0,7	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	2,6	6,5
	Aza- thioprin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,7	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	2,0
	Tecfidera	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7
	mido	0,2	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0	0,4	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	4,3
	Fingoglimod	1,1	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	1,1	0,2	1,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	6,7	
	Natalizumab	3,0	4,1	2,6	0,0	4,8	0,4	4,1	1,7	1,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	4,6	27,4	
	IF-B-1b	4,3	8,9	4,8	0,4	10,2	0,7	8,0	3,7	1,7	0,7	0,7	0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	7,4	52,0	
	IF-B-1a	8,9	13,0	7,4	0,4	19,6	1,3	15,4	6,3	4,3	1,5	0,7	0,2	0,2	0,9	0,0	0,7	1,3	1,3	18,0	100,0	

Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden konnte.

Kondensiert man die Informationen aus der Tabelle oberhalb ergeben sich folgende

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																														
prozentuale Anteile für die verschiedenen Gruppen an Ursachen, die zur Beendigung der Vormedikationen geführt haben:																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Umstellung auf</th> <th colspan="5">Gründe für die Umstellung der Medikation</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Prozentuale Anteile</th> </tr> <tr> <th>Patienten-assozierte Gründe</th> <th>UEW der Vormedikation</th> <th>Kinderwunsch/Schwangerschaft</th> <th>Unzureichende Wirksamkeit der Vormedikation</th> <th>Sonstige</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMF</td> <td>35,3</td> <td>29,9</td> <td>4,6</td> <td>15,5</td> <td>14,7</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>28,4</td> <td>22,9</td> <td>2,8</td> <td>26,0</td> <td>19,9</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>23,3</td> <td>22,4</td> <td>3,2</td> <td>19,6</td> <td>31,5</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>17,0</td> <td>40,4</td> <td>2,2</td> <td>15,4</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert alle Substanzgruppen</td> <td>26,0</td> <td>28,9</td> <td>3,2</td> <td>19,1</td> <td>22,8</td> </tr> </tbody> </table>			Umstellung auf	Gründe für die Umstellung der Medikation					Prozentuale Anteile					Patienten-assozierte Gründe	UEW der Vormedikation	Kinderwunsch/Schwangerschaft	Unzureichende Wirksamkeit der Vormedikation	Sonstige	DMF	35,3	29,9	4,6	15,5	14,7	IF-β-1a	28,4	22,9	2,8	26,0	19,9	IF-β-1b	23,3	22,4	3,2	19,6	31,5	Copaxone	17,0	40,4	2,2	15,4	25,0	Mittelwert alle Substanzgruppen	26,0	28,9	3,2	19,1	22,8
Umstellung auf	Gründe für die Umstellung der Medikation																																															
	Prozentuale Anteile																																															
	Patienten-assozierte Gründe	UEW der Vormedikation	Kinderwunsch/Schwangerschaft	Unzureichende Wirksamkeit der Vormedikation	Sonstige																																											
DMF	35,3	29,9	4,6	15,5	14,7																																											
IF-β-1a	28,4	22,9	2,8	26,0	19,9																																											
IF-β-1b	23,3	22,4	3,2	19,6	31,5																																											
Copaxone	17,0	40,4	2,2	15,4	25,0																																											
Mittelwert alle Substanzgruppen	26,0	28,9	3,2	19,1	22,8																																											
<p>Hier zeigt sich der deutliche Wunsch der RRMS-Patienten nach einer Therapieoption mit oraler Einnahme gegenüber den injizierbaren Therapieoptionen mit einem höheren Anteil der sog. Patienten-assozierten Ursachen, die Gründe wie „Patientenwunsch“, Ängste der Patienten u.ä. einschließen. Nach Copaxone mit 40%, hier historisch bei mangelnder Alternative bei Unverträglichkeiten für Interferone bisher, ist auch DMF rasch die zweitwichtigste Option bei schlechter Verträglichkeit der</p>																																																

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	Vormedikation geworden.																																													
	<p>Psychosoziale Parameter zu Beginn der Neumedikation</p> <p>profession_t0 * med_t0_grp Kreuztabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Berufliche Situation zu Beginn der Medikation profession_t0</th> <th colspan="4">Therapiegruppen Prozentuale Anteile</th> </tr> <tr> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Berufliche Situation</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vollzeit mit Ausbildung</td> <td>43,8</td> <td>46,2</td> <td>35,5</td> <td>43,7</td> </tr> <tr> <td>Vollzeit ohne Ausbildung</td> <td>2,8</td> <td>2,7</td> <td>3,1</td> <td>3,1</td> </tr> <tr> <td>Teilzeit mit Ausbildung</td> <td>15,2</td> <td>8,0</td> <td>16,2</td> <td>12,6</td> </tr> <tr> <td>Teilzeit ohne Ausbildung</td> <td>2,8</td> <td>1,8</td> <td>1,3</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>regulär berentet</td> <td>2,8</td> <td>6,7</td> <td>9,2</td> <td>6,0</td> </tr> <tr> <td>zeitweise beschäftigt</td> <td>1,6</td> <td>1,8</td> <td>1,3</td> <td>0,9</td> </tr> </tbody> </table>	Berufliche Situation zu Beginn der Medikation profession_t0	Therapiegruppen Prozentuale Anteile				DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	Berufliche Situation					Vollzeit mit Ausbildung	43,8	46,2	35,5	43,7	Vollzeit ohne Ausbildung	2,8	2,7	3,1	3,1	Teilzeit mit Ausbildung	15,2	8,0	16,2	12,6	Teilzeit ohne Ausbildung	2,8	1,8	1,3	1,7	regulär berentet	2,8	6,7	9,2	6,0	zeitweise beschäftigt	1,6	1,8	1,3	0,9	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden konnte.
Berufliche Situation zu Beginn der Medikation profession_t0	Therapiegruppen Prozentuale Anteile																																													
	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																																										
Berufliche Situation																																														
Vollzeit mit Ausbildung	43,8	46,2	35,5	43,7																																										
Vollzeit ohne Ausbildung	2,8	2,7	3,1	3,1																																										
Teilzeit mit Ausbildung	15,2	8,0	16,2	12,6																																										
Teilzeit ohne Ausbildung	2,8	1,8	1,3	1,7																																										
regulär berentet	2,8	6,7	9,2	6,0																																										
zeitweise beschäftigt	1,6	1,8	1,3	0,9																																										

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hausfrau/-mann	9,1	11,6	7,0	10,0	
	arbeitslos	3,7	3,6	5,3	2,6	
	Schulpflicht	0,7	0,9	0,4	0,3	
	in Ausbildung	3,7	4,9	2,2	6,0	
	Rehabilitationsmaßnahme	0,0	0,0	0,4	0,0	
	krankheitsbedingt teilberentet	2,1	1,8	0,4	0,3	
	Erwerbs-/Berufsunfähigkeit	11,0	10,2	16,7	12,6	
	krankheitsbedingte Umschulung	0,5	0,0	0,9	0,3	
	Gesamt	100,0	100,0	100,0	100,0	
	Arbeit-arbeitslos-regulär berentet	82,0	82,2	78,9	80,6	
	Schulpflicht	0,7	0,9	0,4	0,3	
	in Ausbildung	3,7	4,9	2,2	6,0	
	Ausbildung	4,4	5,8	2,6	6,3	
	Reguläre Arbeitssituation	86,4	88,0	81,5	86,6	
	Rehabilitationsmaßnahme	0,0	0,0	0,4	0,0	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<table border="1"> <tr> <td>krankheitsbedingte Umschulung</td> <td>0,5</td> <td>0,0</td> <td>0,9</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsbedingte Massnahmen</td> <td>0,5</td> <td>0,0</td> <td>1,3</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>teilberentet</td> <td>2,1</td> <td>1,8</td> <td>0,4</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Erwerbs-/Berufsunfähigkeit</td> <td>11,0</td> <td>10,2</td> <td>16,7</td> <td>12,6</td> </tr> <tr> <td>MS-bedingt eingeschränkte Erwerbssituation</td> <td>13,1</td> <td>12,0</td> <td>17,1</td> <td>12,9</td> </tr> <tr> <td>MS-bedingt veränderte Arbeitssituation</td> <td>13,6</td> <td>12,0</td> <td>18,4</td> <td>13,1</td> </tr> </table>	krankheitsbedingte Umschulung	0,5	0,0	0,9	0,3	Krankheitsbedingte Massnahmen	0,5	0,0	1,3	0,3	teilberentet	2,1	1,8	0,4	0,3	Erwerbs-/Berufsunfähigkeit	11,0	10,2	16,7	12,6	MS-bedingt eingeschränkte Erwerbssituation	13,1	12,0	17,1	12,9	MS-bedingt veränderte Arbeitssituation	13,6	12,0	18,4	13,1		
krankheitsbedingte Umschulung	0,5	0,0	0,9	0,3																													
Krankheitsbedingte Massnahmen	0,5	0,0	1,3	0,3																													
teilberentet	2,1	1,8	0,4	0,3																													
Erwerbs-/Berufsunfähigkeit	11,0	10,2	16,7	12,6																													
MS-bedingt eingeschränkte Erwerbssituation	13,1	12,0	17,1	12,9																													
MS-bedingt veränderte Arbeitssituation	13,6	12,0	18,4	13,1																													
	<p>Die berufliche Situation bzw. die Anteile der Patienten mit MS-bedingt veränderter Erwerbssituation sind für Patienten mit DMF sehr ähnlich denen mit anderen DMDs.</p>																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Partnerschaftliche Situation zu Beginn der Medikation</th> <th colspan="4">Therapiegruppen Prozentuale Anteile</th> </tr> <tr> <th>DMF</th> <th>IF-β-1a</th> <th>IF-β-1b</th> <th>Copaxone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ledig</td> <td>29</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>verheiratet/Lebensgemeinschaft</td> <td>61</td> <td>53</td> <td>56</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table>				Partnerschaftliche Situation zu Beginn der Medikation	Therapiegruppen Prozentuale Anteile				DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone	ledig	29	33	32	28	verheiratet/Lebensgemeinschaft	61	53	56	57										
Partnerschaftliche Situation zu Beginn der Medikation	Therapiegruppen Prozentuale Anteile																																
	DMF	IF-β-1a	IF-β-1b	Copaxone																													
ledig	29	33	32	28																													
verheiratet/Lebensgemeinschaft	61	53	56	57																													

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<table border="1"> <tr><td>verwitwet</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>geschieden</td><td>6</td><td>9</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>getrennt lebend</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>unbekannt</td><td>1</td><td>3</td><td>3</td><td>5</td></tr> <tr><td>Gesamt</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr> </table>	verwitwet	1	1	2	2	geschieden	6	9	6	7	getrennt lebend	2	2	2	2	unbekannt	1	3	3	5	Gesamt	100	100	100	100					
verwitwet	1	1	2	2																											
geschieden	6	9	6	7																											
getrennt lebend	2	2	2	2																											
unbekannt	1	3	3	5																											
Gesamt	100	100	100	100																											
	<p>Bei Beginn der Medikation mit DMF ist ein höherer Anteil der Patienten in einer Partnerschaft lebend als in den anderen Therapiegruppen.</p> <p>Lebensqualität: EQ-5D</p> <p>Der EQ-5D ist ein international sehr häufig verwendeter Gesundheitsfragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er wurde 1987 entwickelt als Patientenbogen durch die EuroQol Group, die deutsche Version existiert seit 1991.</p> <p>Der EQ-5D erfasst 5 Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilität • Alltägliche Tätigkeiten • Aktivitäten des täglichen Lebens • Schmerz, körperliche Beschwerden • Angst und Depression 				Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden konnte.																										

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Viele Jahre erfolgte die Bewertung durch eine 3-stufige Skala mit „keine Probleme“, „einige Probleme“ und „erhebliche Probleme / extreme Probleme“, die mit 1, 2 oder 3 Punkten bewertet wurden. Diese wurde in eine 5-stufige Skala modifiziert mit 1 bis 5 Punkten, wie sie auch in der NTC-Datenbank verwendet wird.</p> <p>Verschiedene Methoden wurden eingesetzt, um einen Indexwert bzw. Summenscore zu berechnen. EuroQuol stellt dafür ein nicht validiertes populationsbasiertes Modell zur Verfügung. Bereits in 2006 konnten Hinz et al. für das 3-stufige Modell nachweisen, dass ihr Summenmodell ähnliche, sogar weniger verzerrte Ergebnisse mit Korrelationen zwischen 0.94 und 0.96 liefert. Deswegen wird hier dieses Modell für das 5-stufige Bewertungsschema adaptiert. Es basiert auf einem Indexbereich zwischen 0 und 100, der mit schlechtesten bis bester Lebensqualität korreliert, mit den Extremwerten für die 5 Dimensionen mit 1-1-1-1-1 entsprechend 0 Punkten und 5-5-5-5-5 mit 100 Punkten nach folgender Formel:</p> <p>EQ-5D Summenscore = $100 - (5 * (a+b+c+d+e - 5))$</p> <p><u>Beispiel 1:</u> Ergebnisse für die 5 Dimensionen: 1-2-1-3-4 Dies entspricht einem mittelgradigen Beschwerdebild für Schmerz, ausgeprägter Angst und Depression mit geringer Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen und -aktivitäten.</p> <p>EQ5D Summenscore: $100 - (5 * [1+2+1+3+4 - 5]) = 70$ Punkte</p> <p>Zusätzlich bewertet der Patient seinen generellen Gesundheitszustand auf einer</p>	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>VAS Skala zwischen 0 am schlechtesten und 100 am besten. Hierfür werden Korrelationen von ca. 0.85 im Vergleich zum Summenscore angegeben.</p> <table border="1" data-bbox="286 635 1234 970"> <thead> <tr> <th colspan="2">EQ-5D zu Therapiebeginn</th> <th>Mittelwert</th> <th>Standardabweichung</th> <th>Standardfehler des Mittelwertes</th> <th>t-Test Vergleich zu DMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eq_t0</td> <td>DMF</td> <td>79,74</td> <td>22,30</td> <td>1,19</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>IF-β-1a</td> <td>61,02</td> <td>40,06</td> <td>5,22</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IF-β-1b</td> <td>56,38</td> <td>39,27</td> <td>6,21</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Copaxone</td> <td>51,88</td> <td>40,47</td> <td>4,87</td> <td>0,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der EQ-5D Gesamtscore war bei Patienten mit DMF-Neumedikation signifikant besser als in den anderen Patientengruppen. Dies passt zu der Tatsache, dass der EDSS Ambulation Subscore und die Schubrate im Jahr vor dem Wechsel in der DMF-Gruppe statistisch signifikant niedriger waren als in den Gruppen mit Therapiewechsel auf IF-β-1a und Copaxone.</p> <p>Möglicherweise hat der EDSS Ambulation Score mehr Einfluss auf die erlebte Lebensqualität als der EDSS Gesamtscore.</p> <p>Allerdings hatte sich der EQ-5D Score im Jahr vor der Medikamentenumstellung in der DMF-Gruppe deutlicher verschlechtert als in den anderen Gruppen, wenn auch</p>		EQ-5D zu Therapiebeginn		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF	eq_t0	DMF	79,74	22,30	1,19			IF-β-1a	61,02	40,06	5,22	0,001		IF-β-1b	56,38	39,27	6,21	0,001		Copaxone	51,88	40,47	4,87	0,000	
EQ-5D zu Therapiebeginn		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF																											
eq_t0	DMF	79,74	22,30	1,19																												
	IF-β-1a	61,02	40,06	5,22	0,001																											
	IF-β-1b	56,38	39,27	6,21	0,001																											
	Copaxone	51,88	40,47	4,87	0,000																											

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
nicht statistisch signifikant.																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>EQ-5D Änderung im Jahr vor Therapieumstellung auf</th> <th>Mittelwert</th> <th>Standardabweichung</th> <th>Standardfehler des Mittelwertes</th> <th>t-Test Vergleich zu DMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eq#t4_t0 DMF</td> <td>-5,09</td> <td>28,89</td> <td>2,20</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>-3,67</td> <td>23,03</td> <td>5,95</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>missing</td> <td>missing</td> <td>missing</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>5,50</td> <td>22,35</td> <td>5,00</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table>			EQ-5D Änderung im Jahr vor Therapieumstellung auf	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF	eq#t4_t0 DMF	-5,09	28,89	2,20		IF-β-1a	-3,67	23,03	5,95	ns	IF-β-1b	missing	missing	missing		Copaxone	5,50	22,35	5,00	ns
EQ-5D Änderung im Jahr vor Therapieumstellung auf	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF																							
eq#t4_t0 DMF	-5,09	28,89	2,20																								
IF-β-1a	-3,67	23,03	5,95	ns																							
IF-β-1b	missing	missing	missing																								
Copaxone	5,50	22,35	5,00	ns																							
Möglicherweise war deswegen auch die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten anhand der Visuellen Analogskala (VAS) in der DMF-Gruppe signifikant schlechter als in der IF-β-1a und Copaxone Gruppe.																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>EQ-5D VAS zu Therapiebeginn</th> <th>Mittelwert</th> <th>Standardabweichung</th> <th>Standardfehler des Mittelwertes</th> <th>t-Test Vergleich zu DMF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eq_vas_t0 DMF</td> <td>71,92</td> <td>21,91</td> <td>1,24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF-β-1a</td> <td>80,58</td> <td>22,62</td> <td>4,06</td> <td>0,050</td> </tr> </tbody> </table>			EQ-5D VAS zu Therapiebeginn	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF	eq_vas_t0 DMF	71,92	21,91	1,24		IF-β-1a	80,58	22,62	4,06	0,050										
EQ-5D VAS zu Therapiebeginn	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	t-Test Vergleich zu DMF																							
eq_vas_t0 DMF	71,92	21,91	1,24																								
IF-β-1a	80,58	22,62	4,06	0,050																							

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="286 528 1234 619"> <tr> <td>IF-β-1b</td> <td>74,41</td> <td>32,58</td> <td>6,95</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>Copaxone</td> <td>85,08</td> <td>21,06</td> <td>4,13</td> <td>0,003</td> </tr> </table> <p data-bbox="275 639 1364 906">Diese schlechtere subjektive Bewertung der aktuellen Lebensqualität ist zunächst überraschend, da der EQ-5D Gesamtscore signifikant besser, der EDSS Ambulation Subscore und die Schubrate im Jahr vor dem Wechsel in der DMF-Gruppe statistisch signifikant niedriger waren als in den Gruppen mit Therapiewechsel auf IF-β-1a und Copaxone. Dieses subjektive Erleben, möglicherweise assoziiert mit einer erlebten Dynamisierung einer Verschlechterung, könnte aber den höheren Anteil an Patienten in der DMF-Gruppe erklären, bei der die Vormedikation aufgrund von Patienten-assoziierten Ursachen erfolgte.</p> <p data-bbox="275 927 1364 986">Die Datendichte für EQ-5D VAS ist aufgrund unzureichender Dokumentation ein Jahr vor Therapieumstellung nicht ausreichend für eine Analyse.</p>	IF-β-1b	74,41	32,58	6,95	ns	Copaxone	85,08	21,06	4,13	0,003	
IF-β-1b	74,41	32,58	6,95	ns								
Copaxone	85,08	21,06	4,13	0,003								
	<p data-bbox="275 995 685 1023">Zusammenfassung und Fazit</p> <p data-bbox="275 1066 1364 1394">Die Gruppe der Patienten, die DMF als erste Medikation nach Diagnosestellung der MS erhalten, ist nicht Gegenstand dieser Kohorten-Studie. Um eine klinische Situation zu definieren, die in dieser frühen Phase nach Markteinführung eine Vergleichbarkeit der klinischen und sozioökonomischen Parameter erlaubt, ist diese Untersuchung auf RRMS Patienten beschränkt, bei denen die Umstellung von einer Vormedikation auf eine andere DMD erfolgte. Die diversen neuen Medikamente zur Therapie der MS haben wesentliche neue Optionen für die individuell optimale Therapie geschaffen, gleichzeitig aber auch Patient und Arzt vor neue Herausforderungen gestellt. Typischerweise gehen neben der Nutzen-Risiko Abwägung nach publizierter Studienlage auch individuelle Patienten-assoziierte Faktoren in die Ent-</p>	<p data-bbox="1391 1011 2069 1278">Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>										

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scheidungsfindung mit ein, die bei der ärztlichen Beratung des Patienten berücksichtigt werden müssen. Gerade bei Wechsel von einer Injektionstherapie auf eine orale Verabreichung sind die Erwartungen/Vorstellungen des Patienten bzgl. Wirkungs-/Nebenswirkungsprofil nicht nur von gesicherten Fakten geprägt, wie viele Untersuchungen diesbezüglich zeigen.</p> <p>Der „typische“ Patient mit Medikamentenumstellung auf DMF ist älter und länger an MS erkrankt als Patienten, die in der Vergangenheit auf eine der anderen injizierbaren DMDs umgestellt wurden. Sein EDSS-Gesamtscore ist gleich, der EDSS Ambulation Score zu Beginn der Neumedikation sowie die Schubrate im Jahr vor der Umstellung sind niedriger, damit günstiger, im Vergleich zu Patienten mit Umstellungen auf die injizierbaren DMDs in der Vergangenheit. Er hatte seine Vormedikation zumeist länger als in den Vergleichsgruppen, mit Ausnahme von IF-β-1b, eingesetzt, bevor es zum Wechsel auf DMF kam. Der Wechsel ist nur in 15% der Fälle durch die unzureichende Wirksamkeit der Vormedikation begründet (ähnlich wie bei den anderen Substanzen), sondern am häufigsten durch Patienten-assoziierte subjektive Gründe (35%) bzw. anhaltend unerwünschte Wirkungen der Vormedikation (30%).</p> <p>Der „typische“ Patient mit Medikamentenumstellung auf DMF hat zwar eine bessere Lebensqualität mit einem höheren EQ-5D Gesamtscore als in den anderen Gruppen, erlebt aber seine Lebensqualität generell zum Zeitpunkt der Umstellung als schlechter als in den anderen Gruppen, zudem mit mehr negativer Dynamik im Verlauf der vorangegangenen 12 Monate. Dies dürfte wesentlich den individuellen</p>	

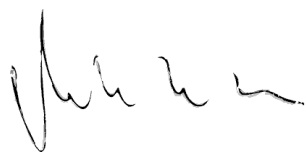
Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wunsch nach einer medikamentösen Umstellung befördern.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Kohortenstudie 6 Monate nach Verfügbarkeit von DMF im deutschen Markt zeigen, dass DMF sofort und sehr rasch in die ambulante Versorgung von RRMS Patienten in Deutschland integriert worden ist. DMF stellt eine relevante neue Option zur oralen Therapie der RRMS dar. DMF ist damit gerade für Patienten, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zumeist länger an MS erkrankt sind, • eher geringer durch bleibende neurologische Defizite beeinträchtigt sind, • beruflich und privat ein zuallermeist nicht oder nur gering eingeschränktes Leben führen, • aber durch die Art der bisherigen injizierbaren Therapien, • die damit assoziierten anhaltenden unerwünschten Wirkungen <p>in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind, eine attraktive Option zur Weiterführung einer wirksamen krankheitsverlauf-modifizierenden Therapie. Es ist zu erwarten, dass die langfristige Adhärenz durch die orale Verabreichung gute Werte erreichen dürfte, was die Grundlage für das Erreichen des Therapieziels einer guten Kontrolle der klinischen und subklinischen Krankheitsaktivität und damit anhaltender Integration in ein nicht MS-bedingt eingeschränktes berufliches und privates Leben darstellt. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen der Versorgungsforschung notwendig, wenn längere Beobachtungszeiträume zur Verfügung stehen.</p>	

Stellungnehmer: NeuroTransConcept GmbH (Dr. Arnfin Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. Stefan Braune; Dr. Michael Lang)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Wir halten unter Berücksichtigung unserer Daten den Einsatz von Dimethylfumarat / Tecfidera im Interesse unserer Patienten für notwendig.	

Für NeuroTransConcept GmbH:



Dr. Arnfin Bergmann

Geschäftsführer



Prof. Dr. Stefan Braune

Wiss. Betreuung Datenbank



Dr. Michael Lang

Beirat Studien / Datenbanken

5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19. August 2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Kritik einer unvollständigen Netzwerk Meta-Analyse</p> <p>Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Interferon-beta (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) verweist in seinem Dossier auf einen Mailkontakt mit dem G-BA im Dezember 2012, in dem dieser dem pU mitteilt, dass</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„(...) unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei zu wählen (...)“</i></p> <p>sei.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist der Vorwurf des IQWiG, dass die Netzwerk Meta-Analyse unvollständig sei, nicht haltbar, da sich der pU an die Maßgabe der Wahlfreiheit durch den G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie gehalten hat und aus den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder Beta-Interferon (1a oder 1b) entsprechend Rebif® (Interferon β-1a, 44μg subkutan (s.c.)) auswählte.</p> <p>Die Aussage des IQWiG,</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>„(...) Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN β-1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichti-</i></p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplex Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gen, d. h. zusätzlich auch ein weiteres Präparat mit diesem Wirkstoff – IFN β-1a, 30 µg intramuskulär (i. m.) (Avonex) (...)</i>“</p> <p>ist bei richtiger Darstellung des Sachverhaltes durch den pU zu hinterfragen, da sich der pU an die Vorgaben des G-BA, der über den Zusatznutzen des Wirkstoffes Dimethylfumarat beschließt, gehalten hat.</p> <p>Demnach ist die vom pU durchgeführte Netzwerk Meta-Analyse als inhaltlich vollständig zu klassifizieren.</p>	<p>Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kann der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen. Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen Studie kann im Vergleichsarm einer der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe unter Auswahl eines der dafür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel verwendet werden.</p> <p>Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indirekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die klinischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p>
<p>2. Kritik an Netzwerk Meta-Analyse in Bezug auf Überprüfung auf Ähnlichkeit</p> <p>Der vom IQWiG postulierten Kritik:</p> <p><i>„(...) Insgesamt kann zusätzlich zu den unterschiedlichen Anteilen von Patienten mit Schub in den Placeboarmen der Studien, auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in die Netzwerk</i></p>	<p>In der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse wurden die grundlegenden Annahmen hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Die Ähnlichkeitsannahme ist damit entgegen der Einschätzung des pU verletzt. (...)“</i></p> <p>kann seitens der Novartis Pharma GmbH nicht gefolgt werden. Bedingt durch den Vergleich unterschiedlich applizierter Wirkstoffe (oral vs. Injektion) können die berücksichtigten Studien in diesem konkreten Fall nicht komplett vergleichbar sein, da sich die Applikationsart des Brückenkomparators Placebo an der Applikationsart des untersuchten Wirkstoffes orientiert.</p> <p>Generell besteht im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse vor dem Hintergrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und daraus resultierenden unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen die Schwierigkeit, einen homogenen Studienpool zu identifizieren. Eine Netzwerk Meta-Analyse, in der die Ähnlichkeitsannahme zufriedenstellend erfüllt werden kann, müsste auf Basis von Studien mit nahezu identischen Studienprotokollen durchgeführt werden, was zu vergleichbaren Studienpopulationen führen würde. Dieses Vorgehen ist in der Praxis nicht realisierbar</p>	<p>auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Die herangezogenen Studien unterschieden sich weiterhin hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %), - der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe), - der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre). - der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2). - des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. „Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstu-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“</p> <p>In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen wer-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den.
<p>3. Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen</p> <p>Die Dossierbewertung zu Dimethylfumarat wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Auf Seite 1 des Nutzenbewertungsberichtes wird hierzu ausgeführt, dass die Einbindung unter anderem die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet sowie Erwartungen an eine neue Therapie beinhaltete. Auf eine zusätzliche Erhebung von Daten zur Präferenzmessung wurde hierbei verzichtet. Eine Messung der Präferenzen von den im Rahmen der Dossierbewertung eingebundenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wäre wünschenswert gewesen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme Prof. Ralf Gold für KKNMS und DGN

Datum	<< 19. August 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Dimethylfumarat >>
Stellungnahme von	<< <i>Prof Ralf Gold für KKNMS und DGN</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Das IQWiG hat sich sehr sorgfältig mit den vorgelegten Daten zum indirekten Nutzenvergleich des Dimethylfumarats (DMF) beschäftigt und kommentiert. Auf S.30 wird ausweislich der in den vorangegangenen Tabellen dargestellten Therapiestudien mit IFN- β geschlußfolgert, dass ‚Insgesamt kann auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheits-schwere bzw. -dauer und Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden.‘

Daraus wird abgeleitet, dass die Studienpopulationen der IFN- β Studien sich so vom DMF unterscheiden, dass ein Vergleich der Daten wissenschaftlich nicht sinnvoll erscheint. Dem möchte ich wie folgt widersprechen:

- Die IFN- β Präparate waren in den 1990er Jahren alternativlose Basistherapie, so dass auch schwer kranke MS Pat. dabei eingeschlossen worden sind. Heutzutage werden nur Pat in neuen Studien aufgenommen, die mit den Standardtherapien entweder nicht stabil sind, oder solche nicht vertragen. Insofern stellen die DMF-Patienten wahrscheinlich sogar eine Negativauswahl schwerer behandelbarer Patienten dar
- Es wird argumentiert, dass die Schubrate in den IFN- β Studien bis doppelt so hoch sei, und auch die EDSS Verteilung deutlich breiter gestreut, und deshalb im allgemeinen schwerer kranke MS Patienten in diesen Studien waren. Verschiedene Subanalysen der DMF Studien haben untersucht ob Pat mit höherer Schubrate von 2 oder mehr pro Jahr, und höherem EDSS schlechter auf DMF respondiert haben. Das war eindeutig nicht der Fall, die DMF Daten erwiesen sich als sehr robust.
- Die Patienten in den DMF Studien wurden ausgehend von den neuen McDonald Kriterien inkludiert. Dadurch erfüllten Sie früher als nach den alten Poser Kriterien die MS Definition. Ich sehe das als Vorteil da die DMF Pat im allgemeinen schon etwas länger an MS erkrankt waren.

Zusammenfassend halte ich deshalb die IFN- β Daten für ausreichend aussagekräftig, um über einen evtl Zusatznutzen von DMF zu entscheiden. Einzige Alternative wäre ansonsten die Durchführung von Head-to-Head Studien mit DMF vs IFN β was aufgrund der gesundheitspolitischen Gegebenheiten wahrscheinlich nur in Osteuropa und Indien rasch durch Studien untersucht werden könnte. Mitteleurop. Patienten wären aufgrund der Datenlage nur sehr schwer für solche eine Studie zu rekrutieren.

Würdigung der Stellungnahme durch G-BA

Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme Prof. Tjalf Ziemssen

Datum	20.8.2014
Stellungnahme zu	DMF
Stellungnahme von	Prof. Tjalf Ziemssen, Uniklinik Dresden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung wird von Seiten des IQWiG kritisiert, dass nur Rebif (sc. Interferon beta 1a) als Vergleichstherapie untersucht wurde im Vergleich zu DMF. Die anderen fehlenden Vergleiche führen sogar dazu, dass dem Medikament ein Zusatznutzen abgesprochen wird. Hier muss bemerkt werden, dass Rebif in Zulassungsstudien als Goldstandard verwendet wird (siehe CAREMS 1 und 2 Studie vs. Alemtuzumab, OPERA 1 und 2 Studie vs. Ocrelizumab). Es ist nicht nachvollziehbar, wieso der Rebifvergleich nicht ausreichend ist, zumal ohnehin die Analyse als indirekter Vergleich durchgeführt werden müsste mit einer Netzwerkanalyse, wobei ohnehin andere Therapien einbezogen müssen. Wenn ein Vergleich gegen das wirksamste Basistherapeutikum im indirekten Vergleich stattfindet, muss das eigentlich zur Bewertung ausreichen.</p>	
<p>Ab Seite 30 wird in Richtung der fehlenden Vergleichbarkeit mit älteren Studien von Seiten des IQWiGs diskutiert. Hierbei muss bemerkt werden, dass sicher durch neue Diagnosekriterien und alternative Behandlungsmöglichkeiten ein unterschiedliches Patientengut in Studien eingeschlossen wird. Hier muss aber festgehalten werden, dass es grundsätzlich schwieriger ist, positive Therapieeffekte in weniger aktiven Patienten zu demonstrieren. Ausserdem stellen vorbehandelte Patienten ein Risikopatientengut, das wesentlich schwieriger zu behandeln ist als Patienten mit einer de novo Therapie im Rahmen der jeweiligen klinischen Studie. Dies konnte für alle oralen MS Medikamente in den jeweiligen Studien gezeigt werden. Insgesamt unterstützt die Wirksamkeit bei weniger aktiven, vorthera-pierten Patienten die Wirksamkeit von DMF, insbesondere wenn man den Copaxone-Arm in der CONFIRM Studie beachtet.</p>	<p>In der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse wurden die grundlegenden Annahmen hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (so-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Die herangezogenen Studien unterschieden sich hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none">- der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %),- der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe),- der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre).- der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2).- des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. „Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“</p> <p>In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden.</p>
Da PROs bei älteren Studien nicht in der Form erhoben wurden und damit in der Netzwerkanalyse des indirekten Vergleichs nicht vorlagen, wird hauptsächlich über die Effekte auf die Schubrate diskutiert. Dies ist	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus klinischem Standpunkt bei schubförmigen Patienten richtig, die von Natur aus in diesem Stadium weniger Progressionstendenzen insbesondere über die zwei Studienjahre aufweisen. Unterstützt wird der deutliche Effekt auf Schubfrequenz durch die MRT Effekte, die nicht diskutiert werden, aber einen sehr guten Surrogatparameter für entzündliche ZNS Läsionen darstellen, die dann wiederum für die klinischen Schübe verantwortlich zeichnen.</p>	
<p>- Ebenfalls zu wenig Beachtung findet das ausgezeichnete Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von DMF, das wir seit den Phase II Studien beobachten können. Gerade bei von Injektionstherapeutika wechselnden Patienten ist die Verfügbarkeit einer steuerbaren oralen Medikationen mit kurzer Halbwertszeit sehr wichtig. Insbesondere bei unserem Hauptpatientengut mit jungen Frauen, die langfristig fast alle Kinderwunsch haben, stellt dies einen entscheidenden Mehrwert dar. Von unseren 150 Patienten, die wir mit DMF eingestellt haben, haben lediglich 2 aufgrund von Verträglichkeitsproblemen die Medikation abgebrochen. Gerade für die Beurteilung des Zusatznutzen muss die Verträglichkeit, Darreichungsform und Sicherheit stärker zur Geltung kommen, da dies für die Patienten einen entscheidenden Vorteil darstellt.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme der Teva GmbH

Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera
Stellungnahme von	<i>Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35 Zeilen 11,12 M3A, S. 35	<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU referenziert in Modul 3, Abschnitt 3.2.2.3, eine internationale Studie zu Patientenpräferenzen bei MS und gibt an, „dass die bevorzugte Eigenschaft eines MS-Therapeutikums aus Patientensperspektive eine Tablette zur oralen Einnahme“ war.</p> <p>Grundsätzlich ist die Annahme eines bestehenden Bedarfs an einer oralen Therapie naheliegend und nachvollziehbar. Alleine aus den zitierten Studien zur Patientenpräferenz schließt der pU aber, dass Dimethylfumarat als orale Therapieform diese Lücke schließt. Diese Aussage belegt der pU nicht mit spezifischen Studiendaten oder anderweitigen Untersuchungen zu Dimethylfumarat. Zusatzauswertungen der CONFIRM zeigen hinsichtlich der Lebensqualität keinen Vorteil der oralen Gabe gegenüber der Injektion (1).</p> <p>Der pU stellt abschließend fest, dass Dimethylfumarat aufgrund der „anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt“. Insbesondere für den Vorteil eines frühen Einsatzes fehlen Belege. Die Studien CONFIRM und DEFINE stützen diese Aussage nicht ausreichend. Daten zur Therapie bei klinisch isoliertem Syndrom, die einen Vorteil eines frühen Einsatzes nahelegen würden, liegen nicht vor.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt wird der Bedarf der Umstellung von MS Patienten von anderen DMT auf Dimethylfumarat nur unzureichend diskutiert. Entsprechend der Stellungnahme der AkdÄ kann über die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Basistherapeutika anhand der vorliegenden Studien keine Aussage getroffen werden. Und somit sei „bei Patienten, die gut auf eine parenterale Immunmodulation eingestellt sind, [...] ein Wechsel auf Tecfidera® nicht zu empfehlen“ (2). Die DMSG weist zudem darauf hin, dass „Spritzenmüdigkeit allein [...] kein Grund [ist] eine gut eingestellte, wirksame Therapie zu beenden“ (3).</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung lediglich an, dass laut pU Bedarf an effektiven Erstlinientherapien besteht, die ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen. Der Bedarf an einer oralen Therapie wird nicht diskutiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Bedarf an einer oralen MS Therapie sollte diskutiert werden. Dabei sollte deutlich werden, dass Patientenpräferenzen nicht alleine durch die Frage der Applikationsart beeinflusst werden, sondern auch Wirksamkeit und Sicherheit einbezogen werden. Das IQWiG geht nicht auf die vom pU geäußerten Hypothesen ein, obwohl sich das Institut jüngst mit Patientenpräferenzen und der Methodik der Ermittlung befasst hat. Zwei Methoden zur Ermittlung der Patientenpräferenz wurden getestet und als geeignet angesehen (4, 5):</p>	

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Conjoint Analysis mit Discrete-Choice-Experimenten (DCE) und der Analytic Hierarchy Process bieten demnach probate Mittel, um die Patientenpräferenz zu ermitteln. Der pU hat zwar ein solches DCE durchgeführt und referenziert, aber die Schlussfolgerung zum Bedarf an oralen Therapien daraus unzureichend mit Daten hinterlegt. Insbesondere diese Daten und die Methodik der Analyse sollte durch das IQWiG bewertet werden.</p> <p>Da der pU auch den Vorteil einer frühen oralen Therapie besonders betont, sollte diskutiert werden, inwiefern sich der Bedarf zwischen Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, stabil eingestellten Patienten und Patienten ohne ausreichende Behandlung unterscheidet. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der oben genannten Empfehlung der AkdÄ, bei stabilen Patienten auf eine Umstellung zu verzichten, von großer Bedeutung.</p> <p>In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung zu Dimethylfumarat bleibt festzuhalten, dass weder der konkrete Bedarf einer oralen Therapie belegt ist, noch Belege für diese Bedarfsdeckung durch Dimethylfumarat vom pU beigebracht werden.</p>	

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.35 Zeilen 11,12 M3A Seite 30	<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU führt häufig allgemeine Aussagen zu den verfügbaren injizierbaren Basistherapien IFN-beta und Glatirameracetat an. Dabei wird nicht zwischen beiden Präparaten differenziert, wodurch die Darstellung in vielen Punkten irreführend ist und Fehlinterpretationen erlaubt.</p> <p>Weiterhin bezieht sich der pU in den Angaben zur Wirksamkeit und Sicherheit nahezu ausschließlich auf die Fachinformationen und Zulassungsstudien. Die Datenlage ist aber wesentlich breiter und sollte entsprechend berücksichtigt werden: Neben der im Dossier referenzierten Studie von Johnson et al. (6) zeigten weitere Studien zu Glatirameracetat eine Schubratensenkung von rund 30 % gegenüber Placebo, der Anteil an schubfreien Patienten stieg um ungefähr 30 % (7, 8). Der Anteil schubfreier Patienten lag mit ungefähr 60 bis 70 % in den neueren aktiv-kontrollierten Studien höher als in den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien (9-11). Glatirameracetat reduzierte das Schubrisiko im Vergleich mit IFN-beta 1a i.m. um 31 % (12).</p> <p>Der pU gibt außerdem an, dass das Fortschreiten der Erkrankung mit den injizierbaren Basistherapien nicht ausreichend verhindert werden kann. Er postuliert, dass ein Mangel an Wirksamkeit der</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nut-zenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeuti-sche Unter-nehmer keine direkt vergleichende Evidenz ge-genüber der zweck-mäßigen Vergleichstherapie für die Nut-zenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich auf-grund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Basistherapeutika häufig auch der Grund für den Abbruch der Therapie sei, belegt diese Aussage jedoch nicht. Weiter führt der pU aus, dass für Glatirameracetat und IFN-beta 1b „keine signifikante Verlangsamung der Behinderungsprogression“ nachgewiesen werden konnte, referenziert aber lediglich eine Studie zu IFN-beta 1b. Langzeit-Daten zur Anwendung von Glatirameracetat zeigen eine Stabilisierung des EDSS wie auch der Schubrate. Über eine Zeit von 15 Jahren wurde eine Schubrate von 0,25 ermittelt (13). In einem Compassionate-Use-Programm über 22 Jahre wurde eine jährliche Schubrate von 0,1 beobachtet (14). Der EDSS stieg in zehn Jahren im Mittel nur um 0,5; weiterhin benötigten 91% der Patienten keine Gehhilfe (15). 80% der Patienten brauchten auch fünf weitere Jahre später keine Gehhilfe (13).</p> <p>Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen wird im Dossier des pU unzureichend zwischen den Basistherapien differenziert, gleichwohl dies in aktueller Literatur geschieht: So werden schwere Nebenwirkungen und metabolische Effekte zwar für IFN-beta zitiert, nicht aber für Glatirameracetat (16). Im Dossier werden undifferenziert Leukopenien als häufige Nebenwirkungen der Basistherapie genannt, obwohl diese gemäß Fachinformation zu Glatirameracetat nur gelegentlich beobachtet wurden. Die Inzidenz von Nekrosen unter Glatirameracetat wird ebenso als „häufig“ angegeben. Gemäß der Fachinformation handelt es sich um eine ebenfalls nur gele-</p>	

1. Stellungnehmer: Teva GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gentlich beobachtete Nebenwirkung (17). An späterer Stelle im Dossier wird die Häufigkeit vom pU selbst allerdings auch als „selten“ angegeben.</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung lediglich an, dass laut pU „Bedarf an effektiven Erstlinientherapien besteht, „die ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen“. Die Herleitung des Bedarfs wird weder hinterfragt noch diskutiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angaben zum therapeutischen Bedarf sollten mindestens diskutiert werden. Es sollte auf die Notwendigkeit der Differenzierung zwischen IFN-beta und Glatirameracetat und die Vollständigkeit der in der Herleitung verwendeten Daten hingewiesen werden.</p>	

<p>S.35 Zeilen 11,12</p>	<p>Anmerkung: Der pU nennt Daten zur Behinderungsprogression unter Dimethylfumarat. Die Behinderungsprogression mit Drei-Monats-Bestätigung zeigt einen signifikanten Vorteil von Dimethylfumarat. Die EMA empfiehlt zur Beurteilung der Behinderungsprogression die Sechs-Monats-Bestätigung: „Sorgfältige und verlässliche Definitionen für anhaltende Verschlechterung sind wichtig und sollen mit zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen in einem Abstand von mindestens sechs Monaten durch den gleichen Untersuchenden vorgenommen werden“ (18).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen daher vor, dass insbesondere der EDSS-Wert nach 6 Monaten zur Bestätigung der EDSS-Progression als wesentlicher Parameter für die Nutzenbewertung verwendet wird.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweck-mäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist..</p>
----------------------------------	---	--

Literaturverzeichnis

1. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Multiple sclerosis*. 2014;20(2):253-7.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Neue Arzneimittel - Informationen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - Tecfidera (Dimethylfumarat) 2014. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201407-Tecfidera.pdf>.
3. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG). Stellungnahme der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. und des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose zum Thema 'Keine Therapieabbrüche wegen Fumarat oder Teriflunomid'. www.dmsg.de2013.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patientenpräferenzen in der Indikation Depression. 2013.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wahlbasierte Conjoint - Analyse – Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C. 2014.
6. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. 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. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
7. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of neurology*. 2001;49(3):290-7.
8. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(12):1087-97.
9. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009;72(23):1976-83.
10. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. 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. *Lancet neurology*. 2008;7(10):903-14.
11. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet neurology*. 2009;8(10):889-97.
12. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2013;73(3):327-40.
13. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple sclerosis*. 2010;16(3):342-50.

14. Miller A, Spada V, Beerkircher D, Kreitman RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2008;14(4):494-9.
15. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis*. 2006;12(3):309-20.
16. Wiese MD, Suppiah V, O'Doherty C. Metabolic and safety issues for multiple sclerosis pharmacotherapy - opportunities for personalised medicine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2014;10(8):1145-59.
17. TEVA. Fachinformation Copaxone (April 2014) 2014.
18. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products 5 for the treatment of Multiple Sclerosis. 2012.

5.11 Stellungnahme der ratiopharm GmbH

Datum	18.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera
Stellungnahme von	<i>ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 37 16-19	<p>Anmerkung:</p> <p>ratiopharm äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Tecfidera als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Unter Punkt 3.2.4 (Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen) führt das IQWiG aus, dass durch die Berücksichtigung von Paracetamol als antipyretisch analgetisch wirksames Medikament zur Behandlung der grippeähnlichen Symptome keine Kosten für die GKV entstehen, da es sich um ein OTC-Produkt handelt.</p> <p>Dies steht nicht nur im Gegensatz zu den im Gilenya-Dossier in diesem Zusammenhang bereits akzeptierten Kosten für Paracetamol, sondern auch und gerade im Gegensatz zu den Arzneimittelrichtlinien §12 Abs. 8:</p> <p>„Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die zur Behandlung der beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines zugelassenen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ordnungsfähigen Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UAW) eingesetzt werden, sind ordnungsfähig, wenn die UAW schwerwiegend im Sinne des Absatzes 3 sind.“ (1)</p> <p>Es handelt sich in diesem Fall um schwerwiegende UAW, was vom</p>	<p>Es wurden im Beschluss keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angegeben.</p> <p>Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden generell nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Begleitkosten im Rahmen des therapeutischen Gesamtkonzeptes bei TFN, Glatirameracetat, IFN β-1a und IFN β-1b vergleichbar sind und deshalb bei der</p>

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG auch nicht beanstandet wurde, da sich der pU auf die deutsche Leitlinie stützte. Zum anderen sieht die Fachinformation von Rebif ebenfalls unter Punkt 4.2 die Gabe von fiebersenkenden Arzneimitteln vor: „Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.“ (2)</p> <p>Bei der Beurteilung der Kosten zusätzlich notwendiger Leistungen hat das IQWiG im Gilenya-Dossier ebenfalls festgestellt, dass die Kosten für Paracetamol GKV-Kosten sind: „Gemäß Fach- und Gebrauchsinformation von Interferon-β 1a [15] wird vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen. Der pU nimmt Paracetamol beispielhaft als ein Antipyretikum an, was nachvollziehbar ist. Er gibt für jede Einnahme von Paracetamol 0,49 € an. Es bleibt jedoch unklar, wie dieser Preis zustande kommt. Da die genaue Dosis nicht genannt wird, geht das Institut von einer Tagesdosis von 3 g (DDD) aus. Aus der Lauer-Taxe wird die wirtschaftlichste Packung mit 20 Tabletten zu 500 mg mit einem Preis von 1,27 € nach Abzug von Rabatten entnommen (Stand: 15.11.11). Daraus folgt, dass eine Tagesdosis 0,38 € kostet.“ (3)</p> <p>Grippeähnliche Symptome beeinträchtigen Patienten unter der The-</p>	<p>Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt werden müssen.</p>

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH, Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie mit Interferon-beta 1a oder 1b massiv, was einerseits zum Arbeitsausfall und andererseits dazu führt, dass Patientinnen und Patienten gezielt Injektionszeiten suchen, die mit anschließenden Ruhephasen verbunden sind (z. B. Wochenende bei wöchentlicher Applikation).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir sind daher der Meinung, dass das IQWiG in diesem Punkt zur Anerkennung der zusätzlich notwendigen Kosten für Paracetamol kommen sollte und diese als GKV-Leistung anerkennt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie). 2009.
2. Merck. Fachinformation Rebif (Mai 2014) 2014.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod - Nutzenbewertung. 2012.

5.12 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH


Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera® (2014-05-01-D-100)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Dimethylfumarat als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• Azathioprin (Azamedac[®]), u.a. zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen [1], und• Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac), u.a. zur Behandlung der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden sowohl in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Biogen Idec GmbH bzw. Biogen Idec Ltd. [2] [3] [4] als auch in Teilen im entsprechenden IQWiG-Bericht [5] angeführt.</p>	
<p>2) Das Arzneimittel Tecfidera[®] (Dimethylfumarat) des pharmazeutischen Unternehmens Biogen Idec GmbH bzw. Biogen Idec Ltd. erhielt am 30.1.2014 die Marktzulassung durch die European Medicines Agency (EMA) [6].</p> <p>Im Vorwege gab es einen längeren Diskurs um die Anerkennung von Dimethylfumarat als <i>new active substance</i>, den die EMA dem pharmazeutischen Hersteller jedoch am 22.11.2013 zuerkannte [30].</p>	<p>Das Arzneimittel Tecfidera[®] mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 1. März 2014 erstmalig durch die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe gemäß 5.Kapitel § 8 Nr.1 VerfO G-BA in Verkehr gebracht. Der G-BA hat die im Rahmen des Zulassungsverfahrens angestellten Erörterungen zu der Frage, ob und inwieweit sich die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Tecfidera[®] von jenen des Arzneimittels Fumaderm[®] unterscheiden, zum Anlass genommen, im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers, die Dossierpflicht des Wirkstoffes Dimethylfumarat erneut darauf hin zu überprüfen, ob das Arzneimittel Tecfidera[®] dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen ist. Aufgrund des für die abschließende Klärung der Dossierpflicht erforderlich gewordenen Prüfungs- und Beratungsaufwandes im G-BA wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Marketing authorization process for Tecfidera®.</p> <p>Gemäß § 8 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung beginnt mit dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens das Bewertungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss.</p> <p>Fachmedien berichten von ausgelieferten Warenbeständen im deutschen Apothekenmarkt im Februar 2014 [7] [8], für die teilweise bereits am 18.2.2014 ein offizieller Chargenrückruf vorlag [9]. Zum 1.3.2014 erfolgte dann die „Aufnahme der Packung in die Taxe“ und damit eine ‚offizielle‘ deutsche Markteinführung.</p> <p>Gleichgültig jedoch welcher Zeitpunkt des Inverkehrbringens von Tecfidera® angesetzt wird, gemäß § 18 Abs. 5 der Verfahrensordnung hätte spätestens am 1.6.2014 eine Veröffentlichung der Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss erfolgen müssen – ungeachtet der Information, dass der G-BA dem IQWiG das Dossier erst „am 30.4.2014 übermittelt“ bzw. den Auftrag zur Begutachtung erteilt habe [5].</p> <p>Von daher überraschen die unkommentierten Mitteilungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den Fristen des Verfahrens auf seiner</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Internetpräsenz [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Beginn des Verfahrens: 01.05.2014“, • „Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.08.2014“, • „Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.08.2014 elektronisch an den G-BA [...] zu richten“, • „Die mündliche Anhörung wird am 08.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt“, • „Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2014)“. <p>Der Ablauf des Nutzenbewertungsverfahrens entspricht nicht der entsprechenden Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Aus dem Vorgenannten bittet die Medac um ausführliche Begründung, wieso das Verfahren in dieser Form durchgeführt wurde und wie es im Einklang mit der G-BA Verfahrensordnung steht.</p>	
<p>3) Ferner bittet Medac um Aufklärung hinsichtlich einiger weiterer erläuterungsbedürftiger Zeitangaben im bisherigen Nutzenbewertungsverfahren von Dimethylfumarat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während das pharmazeutische Unternehmen Biogen Idec GmbH das Nutzendossier zu Tecfidera® (Dimethylfumarat) durchgängig mit der Fachinformation aus dem Januar 2014 begründet [2] [3] [11], und während das IQWiG den Bewertungsbericht zu Tecfidera® (Dimethylfumarat) gleichermaßen mit der Fachinformation aus dem Januar 2014 begründet [5] [11], begründet der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetpräsenz das „Anwendungs- 	<p>Das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 1. März 2014 erstmalig durch die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe gemäß 5.Kapitel § 8 Nr.1 VerfO G-BA in Verkehr gebracht. Der G-BA hat die im Rahmen des Zulassungsverfahrens angestellten Erörterungen zu der Frage, ob und inwieweit sich die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Tecfidera® von jenen des Arzneimittels Fumaderm® unterscheiden, zum Anlass genommen, im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers, die Dossierpflicht des Wirkstoffes Dimethylfumarat erneut darauf hin zu überprüfen, ob das Arzneimittel Tecfidera® dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen ist. Aufgrund des für die abschließende</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebiet gemäß Fachinformation für Dimethylfumarat (Tecfidera®)“ mit „Stand: April 2014“ [12] [13].</p> <p>Gemäß § 8 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung hat das Bewertungsverfahren von Dimethylfumarat spätestens am 1.3.2014 begonnen. Aus diesem Grunde kann eine Festlegung des Anwendungsgebietes gemäß Fachinformation aus dem April 2014 nicht der entsprechenden Verfahrensordnung des G-BA entsprechen und ist zu korrigieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das auf der Internetpräsenz des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung veröffentlichte Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmen Biogen Idec GmbH zu Tecfidera® (Dimethylfumarat) enthält auf den Titelseiten der jeweiligen Anlagen durchgängig die Datumsangabe „Stand: 28.04.2014“ [6] [2] [3] [4]. <p>Gemäß § 8 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Nutzenbewertung hat das pharmazeutische Unternehmen „spätestens zu den nach § 8 maßgeblichen Zeitpunkten“ das Nutzendossier eingereicht zu haben, da ansonsten „der Zusatznutzen des Arzneimittels als nicht belegt gilt“. Aus diesem Grunde entspricht ein eingereichtes und bewertetes Nutzendossier vom 28.04.2014 nicht der entsprechenden Verfahrensordnung des G-BA, ist das bisherige Verfahren folglich zu korrigieren und neu zu bewerten.</p>	<p>Klärung der Dossierpflicht erforderlich gewordenen Prüfungs- und Beratungsaufwandes im G-BA wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt.</p>
<p>4) Aus der langjährigen deutschen Erfahrung mit Fumaderm® (Dimethyl-</p>	<p>Das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fumarat, Ethylhydrogenfumarat, diverse Salze) in der Behandlung der Psoriasis [14] sowie den klinischen Erfahrungen von Fumaderm® in der Behandlung der Multiplen Sklerose [15] ist geschlossen worden, dass es für Dimethylfumarat „keine frühe Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gibt, wie sie seit 2011 gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen vorgesehen ist“ [16].</p> <p>Von daher überrascht, dass weder der G-BA noch das pharmazeutische Unternehmen diese Fragestellung thematisieren [2].</p>	<p>am 1. März 2014 erstmalig durch die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe gemäß 5.Kapitel § 8 Nr.1 VerfO G-BA in Verkehr gebracht. Der G-BA hat die im Rahmen des Zulassungs-verfahrens angestellten Erörterungen zu der Frage, ob und inwieweit sich die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Tecfidera® von jenen des Arzneimittels Fumaderm® unterscheiden, zum Anlass genommen, im Rahmen der formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers, die Dossierpflicht des Wirkstoffes Dimethylfumarat erneut darauf hin zu überprüfen, ob das Arzneimittel Tecfidera® dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuzuordnen ist. Aufgrund des für die abschließende Klärung der Dossierpflicht erforderlich gewordenen Prüfungs- und Beratungsaufwandes im G-BA wurde der Beginn der Nutzenbewertung auf den 1. Mai 2014 bestimmt.</p> <p>Gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoffkombinationen durchgeführt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.</p> <p>In Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 1 bis 3 VerfO wird definiert, unter welchen Voraussetzungen ein Arzneimittel als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen anzusehen ist:</p> <p>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sind Arzneimittel, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkung bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind (Satz 1). Ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gilt solange als ein Arzneimittel mit einem</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit diesem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht (Satz 2).</p> <p>Der Wirkstoff Dimethylfumarat ist Bestandteil einer Wirkstoffzusammensetzung in einem Arzneimittel (Fumaderm®), welches bereits vor dem 1. Januar 2011 seine erstmalige Zulassung erhalten hat und dessen Unterlagenschutz abgelaufen ist.</p> <p>Der Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 30.1.2014 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Tecfidera - Dimethylfumarat" äußert sich zu der Fragestellung, ob die wirksamen Bestandteile von „Tecfidera“ und „Fumaderm“ als ein und derselbe Wirkstoff gelten und kommt zu dem Schluss: „Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist zu dem Schluss gelangt, dass es sich bei MEF und DMF um zwei eigenständige Wirkstoffe und nicht um ein- und denselben Wirkstoff handelt, da sie nicht über die gleiche Wirkungskomponente verfügen. Daher wird die Auffassung vertreten, dass sich Tecfidera, das DMF enthält, von Fumaderm, dem anderen, bereits zugelassenen Arzneimittel, das aus DMF und MEF-Salzen besteht, unterscheidet.“</p> <p>Somit sind im Rahmen der Bewertung des G-BA die wirksamen Bestandteile des Arzneimittels Fumaderm® (Gemisch das aus Dimethylfumarat und Ethylfumarat-Calciumsalz, Ethylhydrogenfumarat-Magnesiumsalz und Ethylhydrogenfumarat-Zinksalz (Monoethylfumarat-Salze – MEF-Salze)) und Tecfidera® (Dimethylfumarat) nicht als derselbe Wirkstoff anzusehen.</p> <p>Ausgehend hiervon ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gelangt, dass das Arzneimittel Tecfidera® mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat unter Berücksichtigung des spezifischen Regelungskontextes der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem Geltungsbe-</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reich der gemäß Kapitel 5 § 1 Absatz 2 Nr. 1 der VerfO zuzuordnen ist. Am 28. April 2014 wurde das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.</p>
<p>5) Der IQWiG-Bericht [5] weist aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss für das Nutzenbewertungsverfahren von Dimethylfumarat bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose „Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA)“ festgelegt hat und legt dar, dass das pharmazeutische Unternehmen Biogen Idec GmbH unter den genannten Alternativen unstatthaft verkürzend auf eines der Präparate mit dem Wirkstoff Interferon, nämlich IFN β-1a, 44 μg subkutan (s. c.), beschränkt habe.</p> <p>„Als Folge der Einschränkung der Vergleichstherapie legt der pU jedoch einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich zum Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β-1a) vor.“ Mit weiteren Argumenten kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass „keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich“ vorliegen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte „Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat (GA)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und das pharmazeutische Unternehmen hat sich mit Beta-Interferon 1a verglichen. Zugleich jedoch war mit der CONFIRM-Studie als einer von zwei Zulassungsstudien ein Vergleich von DMF mit GA, wenn auch mit einem unverblindeten Studienarm [6], informativer Bestandteil des eingereichten Dossiers der Biogen Idec GmbH [17] [13] [11] [5] [4] [3].</p> <p>Aufgrund der hohen Versorgungsrelevanz der Fragestellung teilt medac nicht die die Auffassung des Instituts, dass „sich daraus jedoch keine</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungspro-</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiteren Konsequenzen [ergeben]“ [5] und wertet die fehlende Auswertung der Vergleichsdaten von Dimethylfumarat mit Glatirameracetat als Versäumnis.</p>	<p>gression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kann der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen. Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen Studie kann im Vergleichsarm einer der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe unter Auswahl eines der dafür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel verwendet werden.</p> <p>Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indirekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die klinischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p>
<p>6) Der Gemeinsame Bundesausschuss behauptet bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Azathioprin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Azathioprin: (nicht angezeigt; ‚Second-Line‘)“ [18]. <p>Dagegen möchte Medac einwenden, dass diese Wertungen weder durch Fachinformationen von Azathioprin-Präparaten [1] [19] noch durch die Behandlungsleitlinien der deutschen Fachgesellschaft gedeckt [20] sind.</p> <p>Gemäß § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundes-</p>	<p>Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:</p> <p>Alemtuzumab, Azathioprin, Beta-Interferone (IFN β), Fingolimod, Glatirameracetat, Glucocorticoide, Mitoxantronhydrochlorid, Natalizumab, Teriflunomid, Alemtuzumab und Dimethylfumarat.</p> <p>Folgende Wirkstoffe sind aufgrund ihres zugelassenen Anwen-</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschusses zur Nutzenbewertung ist ein Arzneimittel zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn „das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet“ hat und „nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet“ gehört.</p> <p>Da Rebif® und Avonex®, zugelassen zur Behandlung von „Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose“ [21] [22], durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie gewertet werden [18], beantragt Medac generell die gleiche Bewertung für Azamedac® (Azathioprin), „angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose“ [1] und „nicht angezeigt“ [18] zu streichen.</p> <p>Da die deutsche wissenschaftliche Behandlungsleitlinie zur Multiplen Sklerose als „1. Wahl“ einer verlaufsmodifizierenden Therapie der RRMS in der milden/moderaten Verlaufsform gleichermaßen die Behandlung mit Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferon-β 1a i.m., Interferon-β 1a s.c., Interferon-β 1b s.c., Teriflunomid, Azathioprin und intravenöse Immunglobuline anführt [20], beantragt Medac mit zusätzlicher, nicht in der Literaturrecherche des G-BA angeführter Literatur [16] [23] [24] die Wertung von Azathioprin als Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und „Second-Line“ [18] zu streichen.</p>	<p>dungsgebietes nicht für die Gesamtheit der vom Zulassungsgebiet für Dimethylfumarat umfassten Patientenpopulation angezeigt:</p> <p>Azathioprin (wenn eine Therapie mit IFN β nicht möglich ist), Mitoxantronhydrochlorid (bei Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose bei Versagen oder Unverträglichkeit vorangegangener Therapien), Fingolimod und Natalizumab (bei hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder bei rasch fortschreitender RRMS, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT).</p> <p>Glucocorticoide sind für die Therapie eines akuten Schubes zugelassen.</p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Indication</th> <th>CIS¹</th> <th colspan="3">RRMS¹</th> <th colspan="2">SPMS¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Verlaufsmodifizierende Therapie</td> <td>(Hoch-)aktive Verlaufsform</td> <td>1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab</td> <td>2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)²</td> <td>3. Wahl - Experimentelle Verfahren</td> <td colspan="2">mit aufgesetzten Schüben ohne aufgesetzte Schübe</td> </tr> <tr> <td>Mäßig/moderate Verlaufsform</td> <td>- Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c.</td> <td>- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin)² (- Nig)³</td> <td></td> <td>- Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)²</td> <td>- Mitoxantron (- Cyclophosphamid)²</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Schubtherapie</td> <td>2. Wahl</td> <td colspan="3">- Plasmaseparation</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1. Wahl</td> <td colspan="3">- Methylprednisolonpuls</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>		Indication	CIS ¹	RRMS ¹			SPMS ¹		Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform	1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben ohne aufgesetzte Schübe		Mäßig/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c.	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- Nig) ³		- Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	Schubtherapie	2. Wahl	- Plasmaseparation					1. Wahl	- Methylprednisolonpuls					<p>Zu Natalizumab (10.04.2009) und zu Azathioprin (24.08.2001) liegen Therapiehinweise des GBA vor.</p> <p>Aus diesen kann für keines der beiden Arzneimittel ein therapierelevanter Nutzen entsprechend einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose abgeleitet werden.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Evidenzrecherche und eine Leitlinienrecherche abgebildet.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet Multiple Sklerose ist Alemtuzumab seit dem 1. Oktober 2013 in Deutschland im Verkehr. Es bestehen daher noch keine ausreichenden Erfahrungen für diesen Wirkstoff im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose. Azathioprin kommt aufgrund der Evidenz und seines therapeutischen Stellenwerts (s.o.) zur Behandlung der schubförmigen remittierenden Multiplen Sklerose nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Natalizumab ist aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z. B. der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), die zu bleibenden Schäden oder zum Tod führen kann, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Zudem ist Natalizumab nur für ein begrenztes Patientenkollektiv des von der Zulassung von Dimethylfumarat umfassten Anwendungsgebietes zugelassen und nicht als Basistherapie anzusehen.</p> <p>Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklero-</p>	
Indication	CIS ¹	RRMS ¹			SPMS ¹																															
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform	1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben ohne aufgesetzte Schübe																															
	Mäßig/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c.	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- Nig) ³		- Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²																														
Schubtherapie	2. Wahl	- Plasmaseparation																																		
	1. Wahl	- Methylprednisolonpuls																																		
<p>Auch der pharmazeutische Hersteller Biogen Idec GmbH führt Azathioprin in seinem Nutzendossier als „Firstlinetherapie“ [3].</p>																																				
<p>7) Gemäß der Fachinformation von Rebif® 44 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Interferon beta-1a s.c.), der im Nutzendossier des pharmazeutischen Herstellers Biogen Idec GmbH gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist als eine der Gegenanzeigen benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> „Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta ...“ [21]. <p>Die gleiche Gegenanzeige ist Bestandteil der Fachinformationen von Rebif® 44 µg Injektionslösung in einem Fertigpen [25], Rebif® 44 µg Injektionslösung in einer Patrone [26], Avonex® 30 µg Injektionslösung im Fertigpen [22], Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [27] und Betaferon® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [28].</p> <p>Gemäß der Fachinformation von Azamedac® Tabletten (Azathioprin), durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zur zweckmäßigen</p>																																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie bestimmt [18], ist als eine der Anwendungsgebiete benannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist ...“ [1]. <p>Daraus abgeleitet beantragt Medac den Wirkstoff Azathioprin als zweckmäßige Vergleichstherapie wenigstens für die Subgruppe der MS-Erkrankten, die eine Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta haben.</p>	<p>se bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat zur Verfügung. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Beta-Interferone und Glatirameracetat als nahezu gleichwertig anzusehen.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Darreichungsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p>
<p>8) Im Nutzendossier des Herstellers wird richtig angeführt:</p> <p>„Eine Basistherapie mit Azathioprin kommt lediglich für Patienten mit Kontraindikationen für IFN β in Frage oder wenn unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Krankheitsverlauf erreicht wurde“ [2].</p> <p>Gegen die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmens Biogen Idec GmbH, „dementsprechend werden nachfolgend die soweit bekannten Wirkmechanismen von IFN β und GA näher erläutert“ sowie kurz TF, möchte Medac einwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin gilt als das am häufigsten verordnete Immunsuppressivum in der Behandlung der Multiplen Sklerose (“Azathioprine is the most widely used immunosuppressive treatment in multiple sclerosis”) [23], • Der Verordnungsanteil von Azathioprin zur MS-Langzeitbehandlung bei Versicherten der BarmerGEK betrug im Jahr 2012 in der Altersgruppe >60 Jahre stattliche „17,86%“ [16], • „Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist [gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss] vielfach sinnvoll“ [24], 	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Azathioprin gilt in der Nutzen-Schaden-Relation als faire Alternative zu Beta-Interferonen [16] [23] [24],• Der Einsatz von Azathioprin in der Basistherapie der Multiplen Sklerose kann nach Fachinformation stattfinden, wenn „die Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist“ [1] [19]. Medac widerspricht daher der einschränkenden Bewertung des Azathioprin-Einsatzes auf IFN β - Kontraindikationen,• Die Langzeitbehandlung der Multiplen Sklerose mit Beta-Interferonen führt bei 46% der Patienten zu einem Therapiewechsel oder -abbruch (28,9% wegen fehlender Wirkung und 14,7% wegen Nebenwirkungen) [29]. Angesichts des hohen Versorgungsanteils von Beta-Interferonen in der MS-Therapie ist damit das zulassungskonforme Potential für eine Azathioprin-Therapie nicht annähernd adäquat mit „lediglich“ bewertet. <p>Aus dem Vorgenannten abgeleitet bittet Medac, die Wertung einer zulassungskonformen Azathioprin-Therapie bei der schubförmigen Multiplen Sklerose mit „kommt lediglich für Patienten mit Kontraindikationen für IFN β in Frage“ zu überdenken und angemessen zu korrigieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Tabletten, Wedel April 2014:
„Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.“
- [2] Biogen Idec GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 2, o.O. 2014
- [3] Biogen Idec GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 3A, o.O. 2014
- [4] Biogen Idec GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 4A, o.O. 2014
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dimethylfumarat – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2014 (= IQWiG-Berichte Nr. 231)
- [6] Biogen Idec GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dimethylfumarat (Tecfidera®). Modul 1, o.O. 2014
- [7] Apotheke Adhoc, Artikel „Aufkleberpanne zum Tecfidera-Start“ vom 24.02.2014
[<http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/biogen-idec-tecfidera-therapie-rueckruf-wegen-falscher-aufkleber>]
- [8] Apotheke Adhoc, Artikel „Tecfidera überholt sich selbst“ vom 19.03.2014
[<http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/abrechnung-tecfidera-zu-spaet-in-der-apotheken-software/>]
- [9] Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Chargenrückruf Tecfidera 120 mg 14 Stück, Kapseln magensaftresistent, Ch.-B.: GERCBL5700, in: Deutsche Apotheker Zeitung, 154. Jahrgang, Nummer 8 vom 20.02.2014, 113-114
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat: Stellungnahmeverfahren
[<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/stellungnahmeverfahren>]
- [11] Biogen Idec Ltd, Fachinformation Tecfidera® 120 mg / 240 mg magensaftresistente Hartkapseln, Berkshire Januar 2014
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat: Zweckmäßige Vergleichstherapie
[<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>]
- [13] Biogen Idec Ltd, Fachinformation Tecfidera® 120 mg / 240 mg magensaftresistente Hartkapseln, Berkshire April 2014
- [14] Biogen Idec GmbH, Fachinformation Fumaderm® initial / Fumaderm®, Ismaning September 2013
- [15] Schimrigk S et al., Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. Eur J Neurol. 2006;13:604-610
- [16] Glaeske G, Schicktanz C, BARMER GEK Arzneimittelreport 2014, hg. von der BARMER GEK: Windt R, 3.2 Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen, Siegburg 2014 (= Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 26)

- [17] Fox RJ et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1097
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: 2014-15-01-D-100 Dimethylfumarat, o.O. 2014
- [19] Aspen Pharma Trading Ltd., Fachinformation Imurek[®], Dublin Dezember 2013
 „Imurek ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.“
- [20] Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Kompetenznetz Multiple Sklerose, Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (Online-Version, Stand: 29.04.2014). AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse: S2e
[\[http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-06.pdf\]](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-06.pdf)
- [21] Merck Serono Europe Ltd., Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze, London April 2014
- [22] Biogen Idec Ltd, Fachinformation Avonex[®] 30 Mikrogramm / 0,5 ml Injektionslösung, im Fertigpen, Berkshire Mai 2014
- [23] Casetta I. et al., Azathioprine for multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage IV (Therapiehinweise): Azathioprin, o.O. 20.6.2013
[\[https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie_2013-06-20.pdf\]](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-332/AM-RL-IV-Therapie_2013-06-20.pdf)
- [25] Merck Serono Europe Ltd., Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigpen, London April 2014
- [26] Merck Serono Europe Ltd., Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm / 0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone, London April 2014
- [27] Novartis Europharm Ltd., Fachinformation Extavia[®] 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, West Sussex April 2014
- [28] Bayer Pharma AG, Fachinformation Betaferon[®] 250 Mikrogramm/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Berlin April 2014
- [29] Portaccio E et al., Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2008;59:131-135
- [30] Toumi M, Jadot G, Economic impact of new active substance status on EU payers' budgets: example of dimethyl fumarate (Tecfidera[®]) for multiple sclerosis. *Journal of Market Access & Health Policy* 2014, 2: 23932

5.13 Stellungnahme vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat/Tecfidera®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios/Tina Orben

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 1. August 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung von Dimethylfumarat (Tecfidera®) von Biogen Idec GmbH.</p> <p>Dimethylfumarat wird bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]) angewendet.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG fußt auf einem indirekten Vergleich (Netzwerk Meta-Analyse), in dem Dimethylfumarat mit IFN β-1a, 44 μg s. c. (Rebif) verglichen wird. Direkt vergleichende Studien lagen nicht vor. Das Netzwerk beinhaltet Behandlungsarme mit DMF, IFN β-1a, IFN β-1b, Glatirameracetat und Placebo aus 14 identifizierten Studien, wobei verschiedene IFN β-1a Präparate und deren Dossierungen getrennt betrachtet werden.</p> <p>Das IQWiG führt 3 Gründe an, weshalb es den durch den Hersteller durchgeführten indirekten Vergleich für ungeeignet erachtet:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Inhaltliche Unvollständigkeit <p>Nach Auffassung des IQWiG wird die zweckmäßige Vergleichstherapie nur teilweise abgebildet, weil nicht gegenüber IFN β-1a in allen Applikationsformen verglichen wird sondern ausschließlich gegenüber IFN β-1a, 44 μg s. c. (Rebif).</p> <ol style="list-style-type: none">2) Nicht geeignetes statistisches Modell	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG moniert die Durchführung des indirekten Vergleichs auf Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (generalized linear mixed models [GLMMs]) mit Modellierung der Studieneffekte als zufällige Effekte und führt einen möglichen cross-level bias bzw. ecological bias an, der zu einer Unterschätzung der Standardfehler führt. Es bezeichnet das zugrundegelegte statistische Modell als nicht adäquat.</p> <p>3) Keine adäquate Überprüfung grundlegender Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen</p> <p>Laut IQWiG werden Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz als grundlegende Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen nicht geeignet überprüft. Hinsichtlich der Ähnlichkeit bemängelt es neben der nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Studien zu Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität die breite Streuung der Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %). Ferner hält es die Überprüfung der Homogenität mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren als ungeeignet. Bei der Überprüfung der Konsistenzannahme werden nach Auffassung des IQWiG keine Kriterien für ihre Verletzung genannt und diese nur für 2 ausgewählte Vergleiche durchgeführt.</p> <p>Wie bereits bei der Bewertung von Teriflunomid wird auch hier bei der Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Hersteller der Vorwurf einer inhaltlichen Unvollständigkeit vom IQWiG gemacht. Aufgrund der Fülle von möglichen Ver-</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichstherapien (genannt wurden durch den G-BA Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat) und der vorhandenen Studienlage hierzu ist das Vorgehen des Herstellers, sich auf eine dieser Alternativen bei der Dossiereinreichung zu stützen, durchaus nachvollziehbar, da zu keiner Vergleichstherapie direkt vergleichende Studien vorliegen. Von einer inhaltlichen Unvollständigkeit unter solchen Prämissen zu sprechen, verkennt die existierende Studienlage und die Herausforderung der Durchführung eines noch handhabbaren indirekten Vergleichs auf Basis einer Netzwerk Meta-Analyse. Auch die Beanstandungen des IQWiG zur Überprüfung der grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen sind aufgrund der international noch laufenden methodischen Diskussionen zu adjustierten indirekten Vergleichen und der damit verbundenen vielen offenen Fragen nicht nachvollziehbar.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Arnfin Bergmann, Praxis Dr. Bergmann, Neuburg) sowie eine Patientenvertreterin (Pitschnau-Michel, Dorothea, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen</p> <p>In den weiteren Ausführungen der vorliegenden Stellungnahme werden primär 3 Punkte aufgegriffen und tiefergehender betrachtet: 1. die angebliche inhaltliche Unvollständigkeit, 2. das nach Auffassung des IQWiG nicht geeignete statistisches Modell und 3. die laut IQWiG nicht adäquate Überprüfung grundlegender Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen</p> <p>Zu 1. Studienpool unvollständig</p> <p>Für den indirekten Vergleich soll Dimethylfumarat mit IFN β-1a 44 μg s. c. (Rebif) über entsprechende Brückenkomparatoren verglichen werden. Laut IQWiG war die Fragestellung und damit auch die Studienselektion des pU aufgrund der Beschränkung der Fragestellung auf die Vergleichstherapie IFN β-1a, 44 μg s. c. (Rebif)</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für das aufgeführte Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools (auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Recherche in Studienregistern) sicherzustellen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung).</p> <p>Dazu merkt der vfa Folgendes an:</p> <ul style="list-style-type: none">- Das IQWiG moniert einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich, da nur Rebif und nicht Avonex als zweckmäßige Vergleichstherapie die festgesetzte zVT IFN β-1a nur teilweise abbildet. Nach Auffassung des vfa ist dieses Vorgehen durchaus nachvollziehbar und die Kritik des IQWiG erscheint unberechtigt. Avonex (IFN β-1a 30 μg i. m.) unterscheidet sich von Rebif (IFN β-1a 44 μg s. c.) sowohl in der Applikationsform als auch in der Dossierung und in den sonstigen Bestandteilen. Bei einer Zusammenführung der entsprechenden Betaferone zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β-1a besteht die Gefahr, dass das IQWiG diese Zusammenführung aus den oben genannten Gründen eventuell nicht akzeptiert hätte. Ferner ist aufgrund der Fülle der vom G-BA genannten möglichen Vergleichstherapien (genannt wurden Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat) und der vorhandenen Studienlage hierzu das Vorgehen des Herstellers, sich auf eine dieser Alternativen bei der Dossiereinreichung zu stützen, durchaus gerechtfertigt, da zu keiner Vergleichstherapie direkt vergleichende Studien vorliegen. Mit der Berücksichtigung von Rebif (mit IFN β-1a 44 μg s. c.) als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den pU wird der genann-	<p>Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kann der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei wählen. Bei Durchführung einer direkt vergleichenden klinischen</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten zVT IFN β-1a Rechnung getragen. Wie bereits in anderen Indikationen (Bewertung oraler Antidiabetika) verfahren, wurde dort ein Vertreter von Sulfonylharnstoffen (Glipizid) als zVT angesetzt, der so nicht vom G-BA benannt (der G-BA hatte hier Glimepirid oder Glibenclamid als zVT favorisiert), jedoch trotzdem akzeptiert worden ist.</p> <p>Zu 2. Nicht geeignetes statistisches Modell</p> <p>Laut IQWiG basieren Netzwerk Meta-Analysen auf einem ungeeigneten statistischen Modell. Die Netzwerk Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (generalized linear mixed models [GLMMs]) durchgeführt. Dabei wurde in den vorgelegten GLMMs der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert. Die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt kann zu einem cross-level bias (auch ecological bias genannt) und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass diese kleiner werden als bei einem meta-analytischen Modell mit ausschließlich festen Effekten. Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen basieren somit nicht auf einem adäquaten statistischen Modell.</p>	<p>Studie kann im Vergleichsarm einer der als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe unter Auswahl eines der dafür zur Verfügung stehenden Fertigarzneimittel verwendet werden.</p> <p>Wählt der pharmazeutische Unternehmer jedoch im Rahmen eines indi-rekten Vergleiches unter den möglichen Vergleichstherapien einen Wirkstoff für den Nachweis eines Zusatznutzens, ist die zur Verfügung stehende Evidenz für den Wirkstoff systematisch aufzubereiten und die klinischen Ergebnisse unabhängig von den Fertigarzneimitteln darzustellen.</p> <p>Das statistische Modell, welches im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers verwendet wurde, war nicht geeignet, valide Aussagen zum Vergleich von Dimethyl-fumarat gegenüber Interferon beta-1a zu treffen. Die Netzwerk-Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle durchgeführt. Da in den vorgelegten Modellen der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert wurde, kann dies zu einem cross-level bias und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass Behandlungseffekte aufgrund der zu schmalen Konfidenzintervalle fälschlicherweise als statistisch signifikant eingeschätzt werden könnten. In der wissenschaftlichen Literatur wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Verwendung von generalisierten linearen gemischten Modellen die Studie selbst</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierzu merkt der vfa Folgendes an:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das IQWiG führt in seinem aktuell geltenden Methodenpapier (Version 4.2 vom 28.11.2013) unter Abschnitt 7.3.9 Indirekte Vergleiche mit entsprechenden Literaturverweisen Folgendes aus: <i>„Zurzeit sind Methoden in der Entwicklung, die es ermöglichen, Evidenz aus direkten und indirekten Vergleichen zu kombinieren. Diese Verfahren werden Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse [Lit.], Multiple Treatment Meta-Analyse (MTM) [Lit.] oder auch Netzwerk-Meta-Analyse [Lit.] genannt. Diese Methoden stellen eine wichtige Weiterentwicklung der üblichen meta-analytischen Verfahren dar. <u>Allerdings gibt es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist [Lit.]</u>. Aus diesem Grund verwendet das Institut zur Nutzenbewertung von Interventionen primär direkt vergleichende Studien (placebokontrollierte Studien sowie Head-to-Head-Vergleiche), d. h., Aussagen für die Nutzenbewertung werden i. d. R. nur aus Ergebnissen direkt vergleichender Studien abgeleitet. In bestimmten Situationen wie z. B. bei Bewertungen des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen [Lit.] sowie bei Kosten-Nutzen-Bewertungen (siehe unten) kann es jedoch erforderlich sein, indirekte Vergleiche einzubeziehen und daraus Aussagen für die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit abzuleiten [...] Allerdings müssen adä-</i> 	<p>nicht als zufälliger Effekt modelliert werden soll, sondern die Behandlungseffekte innerhalb der Studien.</p> <p>In einem vom pU im Rahmen der SN nachgereichten Modell beschreibt der pharmazeutische Unternehmer, dass sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte und die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen wurden. Gemäß dem zugehörigen Programmcode wird aber der Haupteffekt der Studie aus dem Modell herausgelassen. Folglich liegt diesem Modell die Annahme zugrunde, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind.</p> <p>Somit können die Ergebnisse aus der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse nicht herangezogen werden, da diesen ebenfalls nicht ein verwendbares statistisches Modell sowie, wie oben ausgeführt, unvollständige Analysen zugrunde liegen.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>quate Methoden für indirekte Vergleiche verwendet werden. Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird vom Institut abgelehnt; es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche akzeptiert. Hierzu zählen insbesondere das Verfahren von Bucher et al. [Lit.] sowie die oben erwähnten Methoden der MTC Meta-Analysen. Neben den Annahmen paarweiser Meta-Analysen, die auch hier erfüllt sein müssen, muss bei indirekten Vergleichen zusätzlich eine ausreichende Konsistenz der in den einzelnen Studien geschätzten Effekte gegeben sein. Letzteres ist ein kritischer Punkt, da indirekte Vergleiche nur valide Ergebnisse liefern, wenn die Konsistenzannahmen erfüllt sind. <u>Obwohl Techniken zur Untersuchung von Inkonsistenzen in der Entwicklung sind [Lit.], gibt es in diesem Bereich noch viele offene methodische Fragen. Daher ist eine vollständige Beschreibung des verwendeten Modells zusammen mit verbleibenden Unklarheiten notwendig [Lit].</u> Darüber hinaus ist eine wesentliche Voraussetzung für die Berücksichtigung eines indirekten Vergleichs, dass dieser auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf z. B. einzelne Endpunkte“. Der vfa teilt die Auffassung des IQWiG, dass es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme bei indirekten Vergleichen gibt und dass es in diesem Bereich noch viele offene methodische Fragen zu lösen gilt. Interessanterweise favorisiert das IQWiG in seinem Methodenpapier keine Methode für indirekte Vergleiche, es nennt</i></p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur die Aufrechterhaltung der Randomisierung als Prämisse für adjustierte indirekte Vergleiche. Und während es beispielhaft in seinem Methodenpapier das Verfahren von Bucher et al. nennt, hat es durchaus auch andere Vorgehensweisen, wie beispielsweise eine Kette nach Wells bei der Bewertung von Ingenolmebutat (A13-04) vom 11.04.2013 prinzipiell als methodische Alternative akzeptiert. Generalisierte lineare gemischte Modelle (generalized linear mixed models [GLMM]) können durchaus als methodische Herangehensweise für indirekte Vergleiche im Rahmen von Netzwerk Meta-Analysen bzw. indirekten Vergleichen angesetzt werden. Beispielhaft sei hier das, der vorliegenden Stellungnahme, beigelegte Metareview der weltweit angesehenen Cochrane Collaboration von Singh et al. 2009 unter dem Titel „Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews“, in welchem die Effektivität und Sicherheit von Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Etanercept, Infliximab und Rituximab in der Indikation rheumatoide Arthritis untersucht wird, genannt. Im Rahmen dieses Reviews wurde zur Durchführung der indirekten Vergleiche ein hierarchisches generalisiertes lineares gemischtes Modell (GLMM) angewandt. Da nach den eigenen Methoden des IQWiG der Methodendiskurs für adjustierte indirekte Vergleiche nicht abgeschlossen ist und das IQWiG in der Vergangenheit nicht nur indirekte Vergleiche nach Bucher als geeignet für die Beantwortung solcher Fragestellungen sah, bleibt der Methodenpluralismus hier solange keine einheitlichen internationalen Stan-</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dards vorliegen der einzig gangbare Weg nach Auffassung des vfa. Selbst unter Annahme, dass GLMMs einem ecological bias unterliegen können, ist bei den anderen diskutierten Methoden für (adjustierte) indirekte Vergleiche auch keine Bias-Anfälligkeit ausgeschlossen, so dass eindeutig eine Vorteilhaftigkeit hieraus für eine der zur Verfügung stehenden Methoden ablesbar wäre. Nach Auffassung des vfa sollte das Ergebnis des bei dem Dossier zu Dimethylfumarat umgesetzten GLMM ob seiner spezifischen ecological bias Anfälligkeit diskutiert und ihr potenzieller Einfluss auf das Ergebnis erörtert werden. Eine vollständige Ablehnung dieser Vorgehensweise bei international laufendem Methodendiskurs zur Umsetzung und Wertigkeit von indirekten Vergleichen ist nicht nachvollziehbar und birgt die Gefahr, vorhandene Evidenz, auch wenn mit größerer Unsicherheit behaftet, einfach und grundlos zu ignorieren.</p> <p>Zu 3: nicht adäquate Überprüfung grundlegender Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen</p> <ul style="list-style-type: none">- Laut IQWiG wurden Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz nicht vom pU adäquat überprüft. Prinzipiell gilt es nach Auffassung des vfa hier festzuhalten, dass die Beanstandungen des IQWiG zur Überprüfung der grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen aufgrund der international noch laufenden methodischen Diskussionen zu adjustierten indirekten Vergleichen und der damit verbundenen vielen offenen Fragen nicht nachvollziehbar sind. Exemplarisch für die nicht nachvollziehbare Position	<p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Diese Unterschiede sprechen gegen eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des IQWiG seien hier seine Ausführungen zur Ähnlichkeitsannahme genannt. Laut IQWiG vergleicht der pU die Methodik der Studien und die Charakteristika der Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien qualitativ miteinander. Aus dieser Betrachtung leitet der pU ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Dieser Einschätzung wird vom IQWiG nicht gefolgt. Laut IQWiG spreche z. B. die große Spannweite der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %) gegen eine Ähnlichkeit der Studien. Zusätzlich könne auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Die Ähnlichkeitsannahme sei damit entgegen der Einschätzung des pU verletzt. Der vfa verweist in diesen Zusammenhang auf die Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen des IQWiG [G09-01] vom 03.09.2013, wo im Rahmen der Basisfallanalyse beispielsweise für den Endpunkt Ansprechen unter Placebo mit $p=0,37$ der Median über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung zum jeweiligen Endpunkt eingeschlossenen Studien bei einer Spannweite von 0,13 bis 0,63 ein-</p>	<p>So wurden zum einen Studien eingeschlossen, die vorbehandelte MS-Patienten (DEFINE, CONFIRM) untersuchten als auch Studien die IFN β und/oder Glatira-meracetat – naive Patienten umfassten (BECOME, BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD). Die herangezogenen Studien unterschieden sich weiterhin hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %), - der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe), - der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre). - der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2). - des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. „Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]:

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegangen ist, ohne die Ähnlichkeitsannahme in den durchgeführten adjustierten indirekten Vergleichen anzuzweifeln. Hierbei beträgt der absolute Differenzbetrag 0,50 (0,63 – 0,13) und liegt somit sogar höher als der vom IQWiG monierte Unterschied in den Anteilen von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat mit 0,45 (0,84-0,39). Somit müsste bei Annahme eines konsistenten Vorgehens des IQWiG der vom IQWiG durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich im Falle von G09-01 an einer verletzten Ähnlichkeitsannahme scheitern. Nach Auffassung des vfa sollte so lange eine abschließende international standardisierte Methodik zu (adjustierten) indirekten Vergleichen und deren Gütekriterien nicht vorliegt bzw. der Methodendiskurs noch in Gange ist, ein pragmatisches Vorgehen favorisiert werden, das Limitationen hinsichtlich der grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen diskutiert, ohne aber dabei rigide Kriterien einzuführen und anzuwenden, die die vorhandene bestverfügbare Evidenz aus indirekten Vergleichen vollends in Abrede stellt. Letztlich stellt sich nach Auffassung des vfa die Frage, ob solche Unterschiede im Rahmen eines indirekten Vergleichs ausschlaggebend sind und nicht vorgeschobene Hürden darstellen, da bei unterschiedlichen Studien bei mehreren (Brücken-)Komparatoren die angesprochenen Punkte sich meistens etwas unterscheiden werden, so dass als Konsequenz darauf keine indirekten Vergleiche in solchen Konstellationen nach den Kaute-</p>	<p>6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“</p> <p>In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Folglich sind auf Basis der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mög-</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len des IQWiG möglich werden. Der vfa gibt zu bedenken, dass durch das Vorgehen des IQWiG die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs, der per definitionem zumindest nach Auffassung des IQWiG unsicherer als ein direkter Vergleich ist, nicht möglich wird und dass dies auch gegen die Grundmaximen sowohl der Evidenzbasierten Medizin als auch der Entscheidungstheorie verstößt. Dies geschieht aus folgenden Gründen: (i) vorhandene Evidenz würde verworfen werden, unabhängig davon, ob diese Evidenz geringer belastbar ist oder nicht; (ii) Entscheidungen unter Unsicherheit – und klinische Studien sind immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet – müssen auf der bestverfügbaren Informationslage getroffen werden. Abschließend bleibt nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Vorgehensweise des IQWiG mit indirekten Vergleichen, dieses methodische Instrument in praxi ad acta legt, da es nur ein einziges Mal unter Idealbedingungen (Gigatrials und geschlossener Loop) im Falle der Ticagrelor-Bewertung im Sinne des IQWiG erfolgreich eingesetzt werden konnte. Wenn, und so ist die Intention des Gesetzgebers zumindest aus der Gesetzesbegründung nach Auffassung des vfa zu interpretieren, indirekte Vergleiche dazu dienen sollen, in solchen Situationen, in welchen direkte Vergleiche für die untersuchte Fragestellung nicht vorliegen bzw. alleine nicht ausreichen, einen Ausweg für die Hersteller mittels indirekter Vergleiche zu offerieren, so ist mit der bis dato eingehaltenen Praxis diese Möglichkeit aufgrund von, wie die Erfahrung aus den</p>	<p>lich.</p> <p>Zudem wurden zur Überprüfung der Homogenität nicht alle paarweisen Meta-Analysen des relevanten Netzwerks herangezogen, sondern mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen auf potenzielle Effektmodifikatoren geprüft. Auf Basis der Nicht-Signifikanz potenzieller Effektmodifikatoren lässt sich nicht auf Homogenität schließen. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Homogenität nicht adäquat.</p> <p>Die Überprüfung der Konsistenzannahme wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ohne Nennung von Kriterien für eine Verletzung der Konsistenzannahme und zudem nur für zwei ausgewählte Vergleiche durchgeführt. Die Schätzer aus der Netzwerk-Meta-Analyse und aus dem entsprechenden direkten Vergleich wurden qualitativ gegenübergestellt. Folglich ist das Vorgehen zur Überprüfung der Konsistenz nicht adäquat und unvollständig.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertungen nach §35a SGB V zeigt, nicht überwindbaren methodischen oder formalen Hürden dieses Ziel konterkariert und erfolgreich destruiert worden. Dies kann aber weder im Sinne der Gesetzgebung noch der Patienten sein.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten
Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Singh JA., Christensen R., Wells GA. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 4.

5.14 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	22. August 2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat (Tecfidera®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH, Darmstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.08.2014 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 231 publiziert, der den Zusatznutzen des Wirkstoffs Dimethylfumarat (Tecfidera®) bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) bewertet.</p> <p>Merck Serono vermarktet den Wirkstoff Interferon beta-1a s.c. (Rebif®), der als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA bestimmt und von Biogen gewählt wurde, und entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe in dieser Indikation. Merck Serono nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 231.</p>	
<p>Für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat (DMF) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer keine direkte Evidenz zum Zusatznutzen gegenüber einer benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt, die z.B. aus CONFIRM extrahiert werden könnte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellte den Zusatznutzen von DMF basierend auf einer Netzwerk-Meta-Analyse dar. Im Modul 4 des Nutzendossiers wurden Ergebnisse des direkten und indirekten Vergleichs vs. Placebo sowie zum indirekten Vergleich vs. Rebif® 44 µg ausführlicher dargestellt.</p> <p>Diese Netzwerk-Meta-Analyse bewertet das IQWiG aus vier Gründen als ungeeignet zur Darstellung eines Zusatznutzens:</p> <p>(1) inhaltlich unvollständig,</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(2) verwendetes statistisches Modell (Generalized Linear Mixed Model) der Netzwerk-Meta-Analyse ungeeignet,</p> <p>(3) grundlegende Annahmen einer Netzwerk-Meta-Analyse (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz) nicht überprüft sowie</p> <p>(4) die Ähnlichkeit der Studien zweifelhaft.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“</p> <p>Der G-BA hat für die Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) als zweckmäßige Vergleichstherapie drei Wirkstoffe – Beta-Interferon 1a, Beta-Interferon 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes – bestimmt. Dabei werden die Wirkstoffe gleichberechtigt nebeneinander genannt.</p> <p>Die 3. AMG-ÄndVerO fügt in die AM-NutzenVerO in § 6 nach Absatz 2 den Absatz 2a ein. „(2a) Sind nach den Absätzen 1 und 2 mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.“</p> <p>In seiner Dossierbewertung führt das IQWiG mehrfach aus, dass „Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene... jedoch alle IFN β-1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen [sind]. ... Als Folge der Einschränkung der Vergleichstherapie [auf Rebif 44 μg s.c.] legt der pU jedoch einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich zum Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β-1a) vor.“</p> <p>G-BA und IQWiG gehen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose davon aus, dass es sich bei den IFN β-1a Präparaten – Rebif® 44 μg sowie Avonex® – um einen Wirkstoff handele, die sich nur durch ihre Applikationsform unterscheiden.</p>	<p>Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) ist beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.</p> <p>Für den Wirkstoff Interferon beta-1a stehen Fertigarzneimittel mit voneinander zu unterscheidenden Applikationsformen (Rebif® s.c.; Avonex® i.m.) und unterschiedlichen Applikationsfrequenzen zur Verfügung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden seitens des G-BA in der Regel Wirkstoffe unabhängig von zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln bestimmt, sofern sich durch das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht Einschränkungen ergeben (zum Beispiel hinsichtlich bestimmter Darreichungsformen). Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose sind keine indikationsspezifischen Kriterien hinsichtlich einer Darreichungsform zu berücksichtigen. Die vorliegende direkte Evidenz zum Vergleich beider Fertigarzneimittel wird dahingehend bewertet, dass die gezeigten Unterschiede in den vorliegenden Studien nicht in der Form einzuschätzen sind, dass ein Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist. Für den patientenrelevanten Endpunkt „Verhinderung der Behinderungsprogression“ konnte bislang kein Unterschied zu Gunsten eines der Präparate nachgewiesen werden.</p>

Veröffentlichungsdatum

14.5.2019

353

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen kann der pharmazeutische Unternehmer unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Stellungnahme zu „indirekter Vergleich“</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Netzwerk-Meta-Analyse zum indirekten Vergleich von DMF gegenüber IFN β-1a 44 μg s.c. vor. Für diese Analyse stehen insgesamt 14 Studien zur Verfügung mit den Behandlungsarmen DMF, IFN β-1a s.c., IFN β-1a i.m., IFN β-1b, Glatirameracetat sowie Placebo. Die verschiedenen IFN β-1a-Wirkstoffe wurden dabei vom pharmazeutischen Unternehmer separat betrachtet. Das IQWiG bewertet den vorgelegten indirekten Vergleich jedoch als inhaltlich unvollständig, da der Wirkstoff IFN β-1a i.m. nicht abgebildet wurde.</p> <p>Darüber hinaus stellt das IQWiG fest, dass die Ähnlichkeit der in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen aufgrund der großen Spannweite der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placebo-Gruppen der eingeschlossenen Studien sowie den Patientencharakteristika, Vorbehandlung, Krankheitsschwere/-dauer sowie vorherige Schubaktivität nicht gegeben ist. Zur Überprüfung von Homogenität und Konsistenz der eingeschlossenen Studien wurden nach Auffassung des IQWiGs nicht geeignete Verfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer</p>	<p>In der vorgelegten Netzwerk-Meta-Analyse wurden die grundlegenden Annahmen hinsichtlich Ähnlichkeit (Vergleichbarkeit der Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg), Homogenität (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte innerhalb aller direkten Paarvergleiche) und Konsistenz (Vergleichbarkeit der geschätzten Effekte aus direkter und indirekter Evidenz) nicht adäquat überprüft.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet anhand eines qualitativen Vergleiches der Methodik und der Patientencharakteristika auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Jedoch ergab die Überprüfung der Studien auf Basis der Charakteristika der Studienpopulationen relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Die herangezogenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 %

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt.</p> <p>Auch hier ist zu bedenken, dass eine Unterscheidung zwischen IFN beta-1a s.c. und IFN beta-1a i.m. aufgrund der vorliegenden Evidenz geboten erscheint. Die sich hieraus ergebenden Änderungen des Vollständigkeitskriteriums sind zu berücksichtigen.</p>	<p>bis 84 %),</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um fast das Doppelte von mindestens 1,3 bis maximal 2,4 Schübe), - der Krankheitsdauer zu Studienbeginn (Der Mittelwert unterschied sich um mehr als das Doppelte von mind. 2,9 bis maximal 7,3 Jahre). - der Krankheitsschwere in Bezug auf den Grad der Behinderung zu Studienbeginn (Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert im Mittelwert mind. 1,9 bis max. 3,2). - des mutmaßlichen Krankheitsverlaufes. „Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf einge-

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>geschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.“</p> <p>In Bezug auf die Krankheitsschwere sind die Differenzen zwischen den Studienpopulationen zum Teil dadurch erklärbar, dass in den Studien mit Dimethylfumarat die Diagnostik der Multiplen Sklerose auf der Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien (2005) basierte. In den für den indirekten Vergleich herangezogenen, älteren Studien (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS) wurden die Patienten jedoch mittels der weniger sensitiven Poser-Kriterien diagnostiziert. Aufgrund dessen wiesen die Patienten in den Dimethylfumarat – Studien eine in der Gesamtschau geringere Krankheitsschwere auf. Diese Diskrepanz wurde zwar vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier adressiert, jedoch wurden keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bewertung der Ähnlichkeit der Studien gezogen.</p> <p>Zusammenfassend kann aufgrund der o. g. Unterschiede nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: <ol style="list-style-type: none">1. Präzisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in „IFN β-1a s.c., IFN β-1a i.m., IFN β-1b, Glatirameracetat“.2. Eine Vollständigkeit des Dossiers ist gegeben, wenn der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Substanzen dargestellt wird.	

Literaturverzeichnis

- 1.** Panitch H. **Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial.**
Neurology 2002; 59 (10): 1496-1506
- 2.** Panitch H., Goodin G., Francis D., Chang P., Coyle P., O'Connor P., Li D., Weinschenker B. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial.
[Journal of the Neurological Sciences](#) 2005; 239 (1): 67-74
- 3.** Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg-Wollheim M, Rammohan K, Wendt J, Panitch H, Goodin G, Li D, Chang P, Francis D. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: The EVIDENCE study.
[Archives of Neurology](#) 2005; 62 (5): 785-792
- 4.** Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis.
Clinical Therapeutics 2007; 29 (9): 2031 – 2048.
- 5.** Filippini G., DelGiovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis.
[The Cochrane database of systematic reviews](#) 2013; CD008933
- 6.** Christophi GP, Christophi JA, Gruber RC, Mihai C, Mejico C, Mehico LJ, Massa TM, Jubelt B. Quantitative differences in the immunomodulatory effects of Rebif and Avonex in IFN- β 1a treated multiple sclerosis patients.
[Journal of the Neurological Sciences](#) 2011; [307 \(1-2\)](#): 41-45

5.15 Stellungnahme Prof. Dr. med. Bernd C. Kieseier

Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumerat
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier, Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Multiple Sklerose ist eine chronische, autoimmun vermittelte Erkrankung, die zu einer Schädigung des zentralen Nervensystems und dadurch zu permanenter körperlicher Behinderung führt. Mit der Einführung der ersten Immunmodulatoren vor über 20 Jahren eröffneten sich erstmalig Therapieoptionen für die meist zum Diagnosezeitpunkt jungen Patienten, die sich in den letzten Jahren deutlich verändert haben. Bei aller Entwicklung, die zur Zulassung neuer, innovativer Therapieansätze führte, gab es bisher weiterhin einen Bedarf („unmet need“) für ein wirksames Basistherapeutikum, das oral verabreicht werden kann. Die Mehrzahl der zugelassenen Basistherapeutika wird parenteral gegeben, so dass mit der Einführung von Dimethylfumerat sich erstmalig eine orale Therapieoption für die Basistherapie der schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose ergeben hat, die aufgrund des bekannten Risiko-Nutzen-Profiles insbesondere der vorwiegenden Zielpopulation junger, gebärfähiger Frauen als sinnvolle Therapieoption angeboten werden kann und im praktischen Alltag Anwendung findet. Somit ergibt sich mit Dimethylfumerat sowohl aus Sicht des betroffenen Patienten als auch des behandelnden Arztes ein Zusatznutzen aus der Verfügbarkeit dieser sinnvollen therapeutischen Ergänzung.</p> <p>Die bisherige klinische Erfahrung mit Dimethylfumerat im praktischen Alltag sowie die publizierten Daten aus den Zulassungsrelevanten Studien zeigen auf, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Dimethylfumerat günstig erscheint. Die Stellungnehmer sind der Auffassung, dass mit dieser Substanz eine</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoption den betroffenen Patienten angeboten werden kann, die hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit den bisher etablierten, parenteral applizierten Basistherapeutika vergleichbar ist. Dies spiegelt sich in der hohen Akzeptanz und guten Compliance der Substanz bei betroffenen Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, die mit Dimethylfumerat behandelt werden, wider.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
30	<p>Anmerkung zu:</p> <p>„In die Studien mit DMF wurden zu einem großen Teil (...) mit MS-Wirkstoffen vorbehandelte Patienten eingeschlossen (...)“.</p> <p>Es ist zweifelsohne richtig, dass sich die Studienprotokolle zwischen den verschiedenen genannten Studien unterscheiden; es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die meisten der genannten Studien zu einer Zeit durchgeführt wurden, als MS-Therapieoptionen rar waren. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung für beispielsweise PRISMS oder MSCRG gab es kaum Patienten, die in der realen Welt mit Interferon beta und/oder GA vorbehandelt waren, da diese Therapieoption erst seit kürzester Zeit in wenigen Ländern verfügbar waren. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch, dass die definierten Patientenpopulationen dieser Studien in der realen Welt kaum noch vorkommen, da die meisten Patienten entsprechend der allgemeinen Empfehlungen frühzeitig therapiert werden. Das Klientel an vorbehandelten Patienten, das in die Studien DEFINE und CONFIRM eingeschlossen wurden, entspricht dem klinischen Alltag, und die Studienergebnisse sind somit für den praktischen Alltag von größerer Bedeutung.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
31	<p>Anmerkung zu: „Die herangezogenen Studien schlossen unterschiedliche Patientengruppen ein (...)“</p> <p>Auch aus den o. g. Gründen ist es verständlich, dass in neueren Studien die Krankheitsaktivität niedriger ist als Krankheitsaktivitäten, definiert über die Anzahl der Schübe im vorangegangenen Jahr vor Studienbeginn, in den ersten Studien mit Immunmodulatoren. Das damalige Fehlen wirksamer Therapeutika führte zwangsläufig zu einer Selektion aktiverer Patienten. Umgekehrt lässt sich argumentieren, dass es deutlich einfacher ist, in einer höher aktiven Patientenpopulation klinische Wirksamkeit zu zeigen, als in Patientenpopulationen, die deutlich niedrigere Schubraten in den zurückliegenden 12 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen. Insofern ist die Wirksamkeit, die DMF in den zwei Zulassungs-relevanten Studien gezeigt hat, als besonders wirksam zu bewerten.</p> <p>Anmerkung zu: „Die Patientenpopulation bei eingeschlossenen Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Krankheitsschwere (...)“.</p> <p>Die Krankheitsschwere, gemessen an der sog. klinischen Behinderung, wird mittels der sog. Kurtzke-Skala bewertet. Diese Skala ist nicht linear und die Variabilität der Ergebnisse zwischen einzelnen Untersuchern ist enorm. Insbesondere im Bereich der unteren Be-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.</p>
31		

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Bernd. C. Kieseier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reiche dieser Skala können zwischen einzelnen Untersuchern größere Abweichungen entstehen, die erheblich die Trennschärfe des niedrigen Skalenbereichs beeinflusst. Die Bewertung, dass zwischen den verschiedenen Studien <u>erhebliche</u> Unterschiede in der Patientenpopulation basierend auf der Krankheitsschwere, gemessen am EDSS, vorliegen, ist aus Sicht der Stellungnehmer daher nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus ist es im klinischen Alltag von geringer Relevanz, ob ein Patient, der mit einem sog. Basistherapeutikum therapiert wird, einen EDSS von 2,0 oder 3,0 zeigt. Die Therapieindikation wird in diesem Kontext und Bereich immer unabhängig vom Behinderungsgrad getroffen, die klinische Erfahrung zeigt auch hier, dass keine relevanten Unterschiede zu erwarten sind. Dies spiegelt sich auch in zahlreich durchgeführten Post-hoc-Analysen bei verschiedenen Studien wider. Eine Trennung der Indikationsstellung für oder gegen ein Immuntherapeutikum, basierend auf der EDSS-Skala, im Bereich der niedrigen EDSS-Werte ist daher auch nicht begründet.</p>	

5.16 Stellungnahme PD Dr. med. Björn Tackenberg

Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat / Tecfidera® (2014-05-01-D-100)
Stellungnahme von	PD Dr. med. Björn Tackenberg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Grundsätzlich ist der beispielhafte Vergleich mit IFN-beta 1 b s.c. 44 µg aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht deswegen statthaft und geeignet, weil eine Cochrane Metaanalyse Rebif 44 als das „best-in-class“ IFN ausweist. Insofern halte ich die Schlussfolgerung, dass keinerlei indirekte Daten zum Vergleich von DMF mit IFN-b vorliegen aus wissenschaftlicher Sicht für unbegründet. Darüber hinaus ist aus direkten H2H-Studien bekannt, dass Glatirameracetat (GLAT) und IFN-b als klinisch gleichwertig zu betrachten sind (BEYOND, REGARD). Die CONFIRM-Studie führte einen (unterbewerteten) GLAT-Arm mit, was indirekt also sehr wohl Aussagen zulässt zur möglichen Wirksamkeit von DMF i. Vgl. zu IFNβ/GLAT.

Bewertung

Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorgelegt hat und der indirekte Vergleich aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Dimethylfumarat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. September 2014

von 10.06 Uhr bis 11.39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH**:

Frau Gleißner
Herr Wolff
Frau Patel
Frau Dr. Schicklmaier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Genzyme GmbH**:

Frau Dr. Dörner
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Kandenwein
Frau Dr. Roske

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Neuro TransConcept GmbH**:

Herr Prof. Braune
Herr Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Bloching
Frau Dr. Gartner-Freyer

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Bochum**:

Herr Prof. Gold

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH**:

Herr Apfel
Herr Dr. Tracic

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH**:

Herr Zanders
Frau Dr. Müller-Schubert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Dr. Osowski

Angemeldeter Teilnehmer für die **Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH**:

Herr Dr. Tackenberg

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Düsseldorf**:

Herr Prof. Kieseier

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen heute Morgen hier bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V, hier: mündliche Anhörung im Stellungnahmeverfahren Dimethylfumarat. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Ihnen allen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2014, in der das IQWiG zu dem Ergebnis gelangt, dass ein Zusatznutzen aus seiner Sicht nicht belegt sei. Das IQWiG sieht den vorgelegten indirekten Vergleich als unvollständig an und kann daraus deshalb keinen Zusatznutzen belegen. Der vorgelegte indirekte Vergleich gegen Interferon ist nach der IQWiG-Bewertung nicht vollständig, da nicht beide verfügbaren Fertigarzneimittel mit der ZVT berücksichtigt worden sind. Daraufhin hat Biogen umfangreiche Daten nachgereicht. Wir müssen uns gleich noch darüber unterhalten, ob und in welchem Umfang und wie wir damit umzugehen haben.

Im Gegensatz zum IQWiG hat die AkdÄ, die heute nicht vertreten ist, in ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die Studie mit direktem Vergleich hätte dargestellt und ausgewertet werden müssen, weil der hier in Rede stehende Wirkstoff ebenfalls ZVT gewesen sei. Die AkdÄ tendiert deshalb in die Richtung, dass es möglicherweise einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hätte geben können.

Ein Stellungnehmer, nämlich die Firma Medac, hat darauf hingewiesen, dass das Verfahren nicht fristgerecht begonnen worden ist. Auch das ist eine Fragestellung, mit der wir uns auseinanderzusetzen haben.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Biogen bekommen, von der AkdÄ, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V., vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, von der Trierer Aktionsgruppe für Neudiagnostizierte und junge Erwachsene mit multipler Sklerose, von der Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker e. V., von Herrn Professor Bernd Kieseier und Herrn Professor Dr. Hartung von der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, von Herrn Privatdozent Dr. Tackenberg von der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität und Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, von Herrn Professor Dr. Ziemssen vom Uniklinikum Dresden, von Genzyme GmbH, von Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Merck Serono, von Neuro TransConcept, von Novartis Pharma GmbH, von ratiopharm, von Roche Pharma, von Teva GmbH und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Das waren alle Stellungnehmer. Ich muss sie für das Protokoll aufzählen.

Ich begrüße heute – auch das muss ich für das Protokoll machen; es tut mir furchtbar leid, es kostet immer viel Zeit – Frau Gleißner, Herrn Wolff, Frau Patel und Frau Dr. Schicklmaier von Biogen Idec GmbH, Frau Dr. Dörner und Frau Dr. Sommer von Genzyme, Frau Dr. Kandewein und Frau Dr. Roske von Roche, Herrn Professor Braune und Herrn Dr. Lang von Neuro TransConcept, Herrn Dr. Bloching und Frau Dr. Gartner-Freyer von Novartis, Herrn Professor Gold vom Klinikum Bochum, Herrn Professor Dr. Ziemssen vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Herrn Apfel und Herrn Dr. Tracic von Teva, Herrn Zanders und Frau Dr. Müller-Schubert von ratiopharm, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von Medac, Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa, Frau Dr. Osowski von Merck Serono sowie Herrn Dr. Tackenberg von der Philipps-Universität Gießen und Marburg. – Sind alle aufgerufen, oder

hat sich jemand versteckt, der nicht gemeldet und aufgerufen worden ist? – Nein, wir haben keine versteckten Gäste mehr unter uns. Dann begrüße ich Sie ganz herzlich.

Wir führen Wortprotokoll, wie üblich. Deshalb nennen Sie bitte den Namen und die Institution, bevor Sie mit Ihren Ausführungen beginnen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst Biogen das Wort erteilen, um unmittelbar zu replizieren. Bitte lesen Sie nicht die ganze Stellungnahme vor. Das gilt für alle. Wir haben sie gelesen und sie vorausgewertet. Konzentrieren Sie sich auf die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte, insbesondere mit Blick auf die nachgelieferten Daten, damit wir uns nicht gegenseitig in einem Vorlesen der bereits bekannten Stellungnahmen ergehen. Wir haben heute noch weitere Anhörungen. Vor diesem Hintergrund wäre es nicht nur zeitraubend, sondern auch etwas ermüdend, wenn man das alles nochmals hören würde. Ich würde sagen: Biogen beginnt. Wer möchte? – Frau Patel.

Frau Patel (Biogen Idec): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren vom Unterausschuss Arzneimittel! Wir von Biogen Idec freuen uns, dass wir heute hier bei der Anhörung für unser neues Arzneimittel Tecfidera sind. Als Erstes möchte ich gerne unser Team vorstellen. Von mir aus rechts außen sitzt Herr Dr. Wolff. Er ist Arzt und Methodiker. Gleich rechts neben mir sitzt Frau Erika Gleißner. Sie ist vom Market Access und zuständig für das Tecfidera-Dossier. Links von mir sitzt Frau Petra Schicklmaier von der Medizinischen Abteilung, zuständig für Tecfidera. Ich selber verantwortete den Bereich Market Access bei Biogen Idec.

Tecfidera ist ein neues Arzneimittel, das oral einzunehmen ist, zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose. Tecfidera hat ein vollständiges und umfassendes nicht klinisches und klinisches Entwicklungsprogramm durchlaufen, das etwa zehn Jahre dauerte. Die Wirkung von Tecfidera, das heißt die Wirksamkeit, die Sicherheit und Qualität, so wie sie in der Zulassung von Tecfidera durch die europäische Kommission beschrieben worden ist, ist einzigartig und neu.

In unserem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss wurde uns die zweckmäßige Vergleichstherapie Interferon β 1a, 1b oder Glatirameracetat zugewiesen. Für Tecfidera liegt keine Head-to-Head-Studie vor. Wir haben uns deswegen entschieden, einen indirekten Vergleich zu machen. Um hier spezifischer zu sein: Wir haben die Methode der Netzwerkmetaanalyse gewählt.

Es gibt natürlich verschiedene Methoden, das zu machen. Aber das ist eine Methode, mit der man verschiedene Therapieoptionen in einem Therapiegebiet robust miteinander vergleichen kann. Die Netzwerkmetaanalyse wird durchaus auch vom IQWiG in seinen Methoden beschrieben und ist auch schon verwendet worden. Auch andere HTA-Agenturen verwenden sie weltweit, und auch im Cochrane-Handbuch ist sie beschrieben. Jüngstens hat NICE diese Methode von Biogen Idec voll anerkannt. Wir zeigen dadurch, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Schubendpunkte für Tecfidera im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant besser sind. Um ganz genau zu sein: Bei den gepoolten Ergebnissen aller Interferon β 1a sind die Daten um 23 Prozent besser, für die Endpunkte Behinderungsprogression und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen gibt es eine Tendenz zugunsten von Tecfidera.

Die Bewertung des IQWiG beruht auf der Netzwerkmetaanalyse. Das IQWiG hat viele konstruktive Anregungen gemacht. Wir sind dem auch nachgekommen. Die Ergebnisse bleiben

positiv zugunsten von Tecfidera. Es gab drei Hauptkritikpunkte des IQWiG. Das erste war, dass wir die Daten von Interferon β 1a i. m. ergänzen sollten. Das haben wir auch getan. Wir haben diese Daten ergänzt. Aber ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir beim Beratungsgespräch explizit gefragt haben, ob wir uns ein Produkt aussuchen dürfen. Das wurde bejaht, weil man davon ausgegangen ist – so die Begründung der Geschäftsstelle –, dass alle Produkte in der Basistherapie etwa gleich wirken. Deswegen durften wir uns exemplarisch ein Produkt aussuchen.

Die Daten, die wir nachgereicht haben, zeigen auch, wenn man die Interferon- β -1a-Daten poolt, dass es eine Überlegenheit in Bezug auf die Schubendpunkte um 23 Prozent versus der ZVT gibt.

Der zweite Punkt war, dass wir das statistische Modell zusätzlich noch rechnen sollten, wie vom IQWiG vorgeschlagen. Das haben wir getan. Wenn man das tut, bleiben die Endpunkte statistisch signifikant zugunsten von Tecfidera. Das zeigt, dass die Ergebnisse robust sind.

Wir sollten – drittens – weitere Tests auf Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz machen und sie adäquat überprüfen. Auch das haben wir vorgenommen. Man kann sagen, dass die Patientenpopulationen der unterschiedlichen Studien in der Netzwerkmetaanalyse ähnlich genug sind, um sie miteinander zu vergleichen.

Als Fazit möchte ich gerne festhalten: Wir haben eine robuste und aussagefähige Netzwerkmetaanalyse vorgelegt. Sie zeigt, dass die Wirksamkeit im Hinblick auf die Schubendpunkte zugunsten von Tecfidera ausfallen, bei den gepoolten Daten um etwa 23 Prozent, und dass die Endpunkte Behinderungsprogression und Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen eine Tendenz zugunsten von Tecfidera zeigen.

Zur Sicherheit möchte ich ergänzen, dass wir weiterhin eine positive Risiko-Nutzen-Relation zeigen. Das können wir mittlerweile durch die Vierjahresdaten und durch den letzten PSUR-Bericht, der 37.000 Patientenjahre Erfahrung zeigt, belegen.

Last, but not least: DMF ist oral und wird von den Patienten stark präferiert. Damit bleiben wir bei der Aussage: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel. – Ich frage an die Bänke, an das IQWiG, bevor wir zu den anderen Stellungnehmern kommen: Gibt es dazu Fragen, Anmerkungen? – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich wollte nur eine Rückfrage stellen. Sie führten aus, dass Sie keine direkte Vergleichsstudie hatten. Die AkdÄ hat die Studie gegen Glatirameracetat als direkte Vergleichsstudie angesehen. Können Sie konkretisieren, warum Sie diesen direkten Vergleich, den man methodisch höher schätzen würde als den indirekten Vergleich, nicht verwerten konnten?

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Die Studie, die Sie ansprechen, ist die CONFIRM-Studie. Sie war vierarmig mit einem Copaxonearm. Das ist richtig. Dieser Arm ist allerdings nicht als direkter Vergleichsarm im Sinne einer Head-to-Head-Studie angelegt gewesen. Das war ein Referenzarm. Das heißt, diese Patienten waren nicht verblindet. Die Patienten wussten, dass sie Glatirameracetat bekommen. Einer der beiden beteiligten Neurologen, nämlich der behandelnde Neurologe, wusste dies ebenfalls. In unseren Augen ist dadurch, dass diese Offenheit hier existiert, dies hierfür nicht gut geeignet gewesen. Die Studie war auch nicht

gepowert, um diesen Vergleich zu bieten. Deswegen haben wir uns für die Netzwerkmetaanalyse entschieden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schicklmaier. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei, drei Punkte. Ich fange mit dem letzten an, den Sie gerade angesprochen haben. Sie haben gerade gesagt, sie sei nicht als eine Head-to-Head-Studie angelegt worden. Das verstehe ich, ehrlich gesagt, nicht. Es ist doch ein Head-to-Head-Vergleich durchgeführt worden. Wenn Sie jetzt nachträglich sagen, die Patienten sind parallel randomisiert worden und parallel untersucht worden, wenn Sie jetzt beschreiben, einer der Arme ist offen durchgeführt worden, ist das kein Widerspruch dazu, dass es eine Head-to-Head-Studie war. Es war eine direkt vergleichende Studie. Wenn ich Sie richtig verstehe, sagen Sie: Sie ist bezüglich des Glatiramerarms schlechter interpretierbar, insbesondere aus zwei Gründen, aufgrund der Offenheit, dass die Patienten das wussten und Teile der behandelnden Ärzte, und dass sie möglicherweise nicht ausreichend gepowert war. Mit dem ersten Argument habe ich persönlich ganz große Probleme. Denn wenn Sie konsequent so argumentieren, werden wir in Zukunft eine Vielzahl von direkt vergleichenden Studien hier im Verfahren nicht mehr berücksichtigen können. Das, denke ich, ist ein problematisches Argument.

Mit dem zweiten muss man sich auseinandersetzen, wenn man sich die Studienergebnisse anschaut: In welche Richtung gehen die Studienergebnisse, wie groß war die Power für die einzelnen Endpunkte, kommt vielleicht nicht doch ein bestimmtes Ergebnis heraus? Das Problem an der ganzen Sache ist, dass Sie, obwohl Sie das eigentlich für den indirekten Vergleich – denn dort haben Sie diesen Arm eingeschlossen – hätten machen müssen, die Ergebnisse dieses direkten Vergleichs in Ihrem Dossier nicht berichtet haben. Sie haben weder in der Einzelstudie selbst den direkten Vergleich berichtet, noch haben Sie, übrigens im Gegensatz zu allen anderen Studien – was interessant ist –, die Einzelergebnisse dieses Studienarms in Ihrem Dossier dargestellt. Das heißt, wir befinden uns in einer Situation, wo Sie in diesem Dossier weder diesen direkten Vergleich selbst herangezogen haben noch die eigentlich relevanten Ergebnisse Ihrer eigenen Studie im Dossier berichtet haben.

Ich komme zu meinem zweiten Punkt. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement auf NICE verwiesen. Leider kann man die Bewertung von NICE überhaupt nicht interpretieren. Denn aufgrund Ihres Vorgehens, einen erheblichen Teil der Datenmenge als vertraulich zu kennzeichnen, obwohl es sich um klinische Daten handelt, mit der entsprechenden Folge, dass NICE das in seiner Bewertung auch machen musste, lässt sich der NICE-Bericht nicht interpretieren. Man weiß also nicht genau, was gemacht wurde, wie es gemacht wurde. Bei den unerwünschten Ereignissen ist praktisch alles schwarz; bei Ihnen im Dossier ist es allerdings alles weiß, nicht schwarz, aber nichtsdestotrotz unlesbar.

Der letzte Punkt, den ich ansprechen möchte, betrifft die Wirkstoffe bei Interferon β 1a. Noch vor Einreichung Ihres Dossiers gab es eine Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet durch das IQWiG, und zwar zum Wirkstoff Teriflunomid. Dieses Dossier hatte dasselbe Problem der Auswahl eines einzigen Fertigpräparats aus einer Wirkstoffgruppe. Denn es wird die Wirkstoffgruppe festgelegt und nicht ein Fertigpräparat. Dort haben wir bereits darauf hingewiesen und aus diesem Grund den indirekten Vergleich dort auch als inhaltlich unvollständig gekennzeichnet. Der G-BA hat mit seinem Beschluss diese Feststellung des IQWiG bestätigt – auch das steht in den Tragenden Gründen –, bevor Sie das Dossier zum Mai wieder einge-

reicht haben. Insofern, denke ich, ist die Sache, was die zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, zumindest aus unserer Sicht – der G-BA wird letztendlich die Entscheidung treffen – konsequent und eindeutig.

Zu den weiteren inhaltlichen Punkten, indirekter Vergleich, muss man gegebenenfalls gleich noch kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Dann erhält Frau Müller das Wort, und es kann im Zusammenhang geantwortet werden. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ergänzend zu dem, was Herr Kaiser eben ausgeführt hat, habe ich eine Frage. Ich weiß nicht, wer sie beantworten will, Herr Dr. Wolff oder Frau Dr. Schicklmaier am ehesten. Ich bin keine Methodikerin, aber was ich nicht so ganz nachvollziehen konnte: Sie haben eben ausgeführt, warum Sie den direkten Vergleich nicht bewertet haben. Der Hauptpunkt war einmal die Tatsache: nicht verblindet, es war nicht darauf gepowert, soweit ich das verstanden habe. Wir arbeiten mit indirekten Vergleichen, wenn wir nicht das haben, was eigentlich der Goldstandard und wünschenswert wäre, den direkten Vergleich, und nehmen dabei gewisse Abschläge in Kauf, versuchen sozusagen zu adjustieren für bestimmte Dinge. Die Einschränkung, die Sie genannt haben, verstehe ich. Aber würden Sie sagen, dass der schlechter geeignet ist als ein indirekter Vergleich, dass das die Qualität so weit herunterstuft, dass man da weniger aussagen könnte, als wenn man einen indirekten Vergleich macht? Denn da ist auch nicht randomisiert, da ist auch nicht gepowert. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja, bitte schön.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Dazu würde ich kurz Stellung nehmen. Im indirekten Vergleich, in der Netzwerkmetaanalyse, die wir gemacht haben, sind insgesamt 14 Studien eingeschlossen. Das erhöht natürlich die Basis, auf der die Ergebnisse fußen. Das heißt, damit kann man schon eine gewisse Power bedienen. Deswegen ist eine Netzwerkmetaanalyse eigentlich sehr gut geeignet, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Der Referenzarm in der CONFIRM-Studie, der Glatirameracetatarm, war nur ein Referenzarm, der für den Placebovergleich ausgelegt war.

(Frau Dr. Chr. Müller: Aber randomisiert?)

– Ja.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Vielleicht kann ich dazu etwas ergänzen, weil Sie eben auch gefragt hatten, was wir mit dem Referenzarm meinen. Die Studie ist 1 : 1 : 1 randomisiert, also ein Placeboarm, ein Copaxonearm, zwei zu unterschiedlichen Dosierungen von DMF, alle vier mit den etwa gleichen Patientenzahlen, um die 350, die wir eingeschlossen haben. Wie Frau Gleißner gerade schon gesagt hat: Die Studie war vom Protokoll her so angelegt – das war im Vorfeld mit den Behörden auch so abgestimmt –, dass daraus der Vergleich gemacht werden kann, Copaxone vs. Placebo, auf der anderen Seite der Vergleich DMF vs. Placebo. Die Studie war von der Fallzahl her nicht berechnet, um den Vergleich zwischen Copaxone und DMF direkt zu ziehen. Das ist im Studienprotokoll so festgelegt worden, und daran haben wir uns auch gehalten. Natürlich können Sie das nachher analysieren, wenn Sie möchten. Das haben wir natürlich auch gemacht. Das ist post hoc analy-

siert worden. Wenn Sie diese Ergebnisse ansehen, stellen Sie fest: Sie gehen in die gleiche Richtung, sind also mit denen gleichgerichtet, die wir zusammenfassend dargestellt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange mit dem letzten Punkt an. Nochmals zu der Glatirameracetat-Studie. Ich möchte Ihnen meinen Eindruck von der Gefährlichkeit dieser Argumentation geben, sowohl was die Offenheit der Studie angeht als auch als das, was Sie als Auswertbarkeit bezeichnen bzw. als Power. Sie argumentieren im Grunde genommen, dass zukünftig im Verfahren offene Studien und Nichtunterlegenheitsstudien, die eben nicht auf den Nachweis einer Überlegenheit angelegt sind, in einer Situation einer Überlegenheitsfragestellung, wie wir sie hier haben, nicht verwendbar sind. Das führt dazu, dass Sie eigentlich argumentieren, dass die bisherigen Studien, die in G-BA-Verfahren berücksichtigt wurden, zu einem ganz großen Teil nicht verwendet werden können und dass sie auch zukünftig nicht mehr verwendet werden können. Die beiden Punkte, die Sie im Wesentlichen genannt haben, sind Offenheit und die Nichtanlage auf Überlegenheit. Deswegen: Ich würde noch einmal darüber nachdenken, ob das eine angemessene Argumentation ist oder ob es nicht eine Argumentation ist, die hier gerade passt. Da würde ich ein bisschen mit der Allgemeinheit dieser Argumentation aufpassen. Der andere Punkt betrifft den indirekten Vergleich. Natürlich haben Sie mehr Patienten. Sie kaufen sich nur unglaublich viele Probleme ein, wie man hier in dem indirekten Vergleich auch sieht und wo man konstatieren muss, übrigens erneut konsistent zum Teriflunomid-Bericht, dass hier eine inhaltliche Unähnlichkeit derart vorliegt, dass man diese Studie eigentlich nicht zusammenfassen kann. In dem direkten Vergleich zu Glatirameracetat haben Sie durch die Randomisierung vergleichbare Patienten, Sie haben vergleichbare Endpunkterhebungen, Sie haben vergleichbare Vorbedingungen. Das heißt, all diese Probleme kaufen Sie sich ein mit dem indirekten Vergleich und sind mit dem indirekten Vergleich sichtbar nicht lösbar. Insofern sehe ich nach wie vor keine Argumentation, warum Sie nicht den direkten Vergleich primär hätten nehmen sollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Warum haben Sie dieses Design gewählt, dass Sie Placebo gegen Glatirameracetat und Placebo gegen Dimethylfumarat vergleichen wollen?

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Es ist schon eine gute Weile her, dass die Studie design und geplant worden ist. Als wir das damals gemacht haben, war unser Ziel natürlich, einen Effekt auf die klinische Krankheitsaktivität zu zeigen, ganz klar, mit beiden Studien, die wir unternommen haben, und gleichzeitig die Anforderung der Zulassungsbehörden an Zulassungsstudien zu erfüllen. Was uns zu dieser Zeit an Daten vorlag, waren die Ergebnisse aus der vorangegangenen Phase-II-Studie. Die sah nun so aus, dass wir damit gerechnet haben, dass wir einen ähnlichen Effekt zeigen können wie die bereits damals auf dem Markt befindlichen Präparate wie Interferon β oder auch Copaxone. Eine Phase III, die auf Überlegenheit testet, erschien uns aus diesem Grund nicht machbar, aufgrund der Patientenzahl, die hierfür notwendig gewesen wäre. Insofern haben wir uns, wie gesagt, mit den Behörden darauf geeinigt, einen Referenzarm vorzulegen, der zumindest Informationen zum Nutzen-Risiko-Profil der beiden untersuchten Präparate, also sowohl Copaxone als auch im Gegenzug DMF, liefern kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Ermisch: Ich habe mich bei dem Ganzen gefragt: Wenn Sie sich schon gegen den direkten Vergleich entscheiden, warum dann für diese Netzwerkanalyse und nicht das, was mir relativ eindrücklich schien, den indirekten Vergleich nach Bucher über den Placeboarm quasi in Ihrer Studie, das, was Sie sowieso ausgewertet haben? Sie hätten keine Probleme mit der Vergleichbarkeit; denn die Patienten sind randomisiert. Ich dachte mir, das böte sich an.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Die Netzwerkmetaanalyse haben wir aus dem Grund gewählt, weil dort alle Studien berücksichtigt werden können, die zu den Produkten, den Vergleichstherapien verfügbar sind bzw. die wir mit der systematischen Literaturrecherche identifiziert haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dazu als Hinweis: Nicht alles, was man mit einer Recherche identifiziert, ist auch geeignet. Eine inhaltliche Bewertung gehört natürlich dazu. Das ist auch das große Problem des indirekten Vergleichs.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Rückfrage an Sie, Frau Dr. Schicklmaier. Ich konnte dem eben nicht wirklich folgen, was Sie belegt haben. Sie haben gesagt, Sie haben damals in der Zulassungssituation wissen wollen: Wie sieht unser Produkt im Vergleich zum Therapiestandard – Interferon, Glatiramer – aus? Sie haben gesagt, Sie wollten das Benefit Ratio für diesen Standard und für Dimethylfumarat. Aber gleichzeitig haben Sie gesagt, soweit ich Sie verstanden habe, dass man eigentlich nicht vergleichen kann. Dann frage ich mich: Was kann ich daraus ablesen? Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Denn wenn es so unvergleichbar ist, wie Sie begründet haben, weil es darauf nicht gepowert war und weil es nicht verblindet war, kann ich damit eigentlich auch nichts anfangen. Wo ich folgen konnte, ist das, wo Sie die Patientenzahl genannt haben, das ist klar. Der zu erwartende Unterschied war sicherlich wesentlich geringer als gegen Interferon. Es geht einfach schneller und kostet nicht so viel. Aber dem anderen kann ich nicht so ganz folgen.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Ich habe mich vielleicht nicht gut genug ausgedrückt. Was Sie aus dem Referenzarm sehr wohl sehen können, ist zum Beispiel, ob sich die Patientenpopulation, mit der Sie arbeiten, so verhält, wie Sie das erwarten würden. Für Copaxone vs. Placebo war es gepowert, da können Sie die entsprechenden Auswertungen machen und sehen, ob die Schubratenreduktion Einfluss auf die Behinderungsprogression hat und Ähnliches, ob es so aussieht, wie Sie das eigentlich erwarten, und auch, ob das Sicherheitsprofil weiterhin so ist, wie man es von dem Präparat erwartet. Wenn die Ergebnisse so sind, dass Sie sagen können, das ist genau das, was man von diesem lange Jahre bekannten Präparat erwartet, können Sie auch davon ausgehen, dass auf der anderen Seite der Vergleich zwischen DMF und Placebo eine gute Abbildung der Realität ist.

Frau Patel (Biogen Idec): Wir würden gerne Herrn Wolff zu Wort kommen lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne. Jetzt ist Herr Wolff dran.

Herr Wolff (Biogen Idec): Ich wollte auf einen Kommentar eingehen, der von Herrn Kaiser gemacht wurde. Er sagt, dass nicht alles, was identifiziert wurde, automatisch geeignet ist, in ein Netzwerk eingeschlossen zu werden, wenn ich ihn richtig verstanden habe. Dazu möchte ich aus der Dossierbewertung des IQWiG zitieren. Dort heißt es:

Alle Studien sind hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen grundsätzlich für die Fragestellung geeignet ...

Natürlich sind wir uns darüber im klaren, dass, wenn wir eine Netzwerkmetaanalyse machen, bestimmte Annahmen erfüllt sein müssen. Das ist bei einer normalen Metaanalyse nicht anders. Ich denke, dass wir die Anforderungen, die vom IQWiG in der Dossierbewertung angemerkt wurden, in der Antwort darauf adressiert haben und überzeugend dargestellt haben, dass es schon möglich ist, diese Netzwerkmetaanalyse für dieses Projekt zu machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich möchte zu dem direkten Vergleich mit Glatirameracetat zurückkommen. Ich habe mir das nochmals im EPAR angeschaut. Dort gibt es eine schöne Graphik. Habe ich das richtig interpretiert, dass bei der zugelassenen Dosierung von zweimal täglich 240 mg nur ein Endpunkt statistisch signifikant zugunsten Ihres Wirkstoffs ist, und zwar die Nummer der neuen T2-Läsion? Der Rest ist nicht statistisch signifikant gegen Glatirameracetat? Letztendlich ist die Relapse-Rate dann nicht statistisch signifikant. So lese ich das aus dem EPAR. Die harten Endpunkte sind also alle nicht statistisch signifikant gegenüber Glatirameracetat. Ist das richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Schicklmaier, bitte.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Es ist richtig, was Sie zusammengefasst haben und wovon Sie sagen, dass es im EPAR steht. Das ist die Auswertung, die man, wie ich vorhin schon sagte, machen kann, wenn einem die Daten natürlich alle vorliegen, und die ist auch gemacht worden. Es zeigt genau das. Wenn Sie diesen Vergleich mit Copaxone so anstellen, obwohl die Studie, wie ich schon ausgeführt habe, dafür nicht ausgelegt war, dann bekommen Sie im Vergleich zur zweimal täglichen Dosierung nur die Signifikanz, die Sie eben genannt haben. Alle Ergebnisse, die wir ausgewertet und angesehen haben, sind aber gleichgerichtet, also zugunsten von DMF, sind aber nur in diesem Fall statistisch signifikant gewesen. Das ist richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage im Anschluss an das, was Herr Kaiser gesagt hat, auch in Bezug auf den direkten Vergleich versus die Netzwerkmetaanalyse. Ein Punkt, der jetzt noch gar nicht so richtig zur Sprache gekommen ist, den ich aber entscheidend finde und zu dem ich Sie um eine Stellungnahme bitte: Es geht um die Vollständigkeit der Endpunkte. Wir müssen am Ende eine Bewertung machen, die eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat erlaubt. Der indirekte Vergleich leidet aus meiner Sicht ganz stark darunter, dass man eigentlich nur für ganz wenige Endpunkte überhaupt Daten hat, und für die Endpunkte, die berichtet werden, sind sie auch nicht balanciert. Das heißt, wir haben eine ganz unterschiedliche Power für die verschiedenen Aussagen, gerade in Bezug auf die Startendpunkte, also Abbruchraten wegen UEs, SUEs. Und zu den spezifischen UEs, die mit Dimethylfumarat zusammenhängen, aber auch mit der Vergleichstherapie, ha-

ben wir fast keine Aussagen. Ich würde Sie einfach bitten, dazu Stellung zu nehmen. Konkret: Zur Schubrate haben wir 14 Studien in der Netzwerkmetaanalyse, zu den SUEs haben wir nur noch zwei und auch nur in der Auswertung, die Sie im Dossier geliefert haben, nicht mehr in der Stellungnahme, auch zu den anderen Auswertungen der Startendpunkte, Abbrüche wegen UE, haben wir fast nur die Hälfte der Studien, die damit einhergehen. Das heißt, wir haben den Fall vorliegen, dass die Analyse ganz stark unter selektiven Berichten oder Publication Bias leidet. Unabhängig davon, ob das in den Studienberichten oder in den Publikationen, die Sie gefunden haben, drin war oder nicht, ist das aus meiner Sicht ein schwerwiegendes Problem dieser Netzwerkmetaanalyse. Dazu können Sie vielleicht noch Stellung nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Gleißner, bitte.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Zu dem Thema Endpunkte. Es ist gewissermaßen limitiert durch das, was in den Publikationen veröffentlicht worden ist. Da haben Sie durchaus recht. Wir haben in unserer Netzwerkmetaanalyse bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte in der jährlichen Schubrate konsistent eine Überlegenheit von Tecfidera versus der Vergleichstherapie zeigen können. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte ist es grundsätzlich vergleichbar. Der Effektschätzer schwankt ein bisschen, das ist richtig, aber es ist grundsätzlich immer eine Vergleichbarkeit zu sehen. Insbesondere in der jährlichen Schubrate zeigen wir die signifikante Überlegenheit von Tecfidera, die konsistent in den Studien berichtet worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Direkte Nachfrage dazu, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Sie sprechen im Grunde genommen genau das Problem an, das darin besteht: Sie sagen, wir haben bei der Schubrate konsistent die Überlegenheit gezeigt, und bei den Startendpunkten haben wir Vergleichbarkeit gezeigt. Das liegt ganz genau daran, dass die Konfidenzintervalle wegen der geringeren Power, die Sie für diese Startendpunkte aufbringen können, viel weiter sind. Deswegen sagen Sie: Vergleichbarkeit. Ich nenne Ihnen einmal ein Beispiel. Aus den Stellungnahmen geht hervor, dass Sie bei dem einzigen berichteten Endpunkt, Abbruch wegen UE, ein Konfidenzintervall beim relativen Risiko haben, das von 0,42 bis 1,94 läuft. Das ist viel weiter. Daraus schließen Sie die Vergleichbarkeit, im Gegensatz zu den Nutzenendpunkten, wo Sie viel engere Konfidenzintervalle haben, weil Sie mehr Studien haben. Genau das ist das Problem. Daraus zu schließen, dass es vergleichbar ist, obwohl man gar nicht weiß, wo man sich bewegt, finde ich gewagt und auch einen echten Nachteil dieser Netzwerkmetaanalyse, insbesondere vor dem Hintergrund, dass Sie eine Direktvergleichssubstanz haben, wo Sie alle Endpunkte, auch die relevanten für Dimethylfumarat, im direkten Vergleich erhoben haben. Insofern ist das auch ein ganz großer Nachteil dieses methodischen Vorgehens.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser direkt anschließend.

Herr Dr. Kaiser: Direkt anschließend daran und ergänzend. Herr Eyding hat eben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erwähnt, die Sie in Ihrer Stellungnahme übrigens nicht ergänzend ausgewertet hatten, ganz unabhängig davon, ob die ergänzenden Auswertungen überhaupt geeignet sind. Jedenfalls: Sie haben sie nicht zusätzlich noch ausgewertet. Sie waren bereits im Dossier bezüglich dieses Endpunkts unvollständig. Sie haben hier Ergebnisse einer Studie, die Sie selbst durchgeführt haben, wozu aber in einer Publika-

tion die Ergebnisse nicht vollständig berichtet sind, auch in Ihrer Bewertung nicht vollständig aufgenommen, nämlich die Studie mit Interferon β 1a, die MS-CRG-Studie. Ich gehe einmal ganz fest davon aus – es wäre zumindest sehr ungewöhnlich für eine solche Studie aus diesem Zeitraum –, dass auch in dieser Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erhoben worden sind. Das ist etwas völlig Übliches. Ich kann mir keine Arzneimittelstudie denken, wo schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht erhoben worden sind. Zu dieser Studie haben Sie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, obwohl Sie den Studienbericht haben. Wir können nicht die unveröffentlichten Daten verwenden, sofern Sie dem widersprechen. Also sowohl in dem Dossier als auch jetzt in der Stellungnahme sind Sie bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unvollständig. Das passt auch zu dem, was ich eben schon gesagt habe: Auch der direkte Vergleich mit dem Glatirameracetatarm ist von Ihnen nach wie vor nicht berichtet worden, weder im Dossier noch in der Stellungnahme. Sie haben diese eigentlich relevanten Daten, die Sie sogar selber in den indirekten Vergleich einschließen, nicht berichtet. Der Verweis auf die Publikation hilft da nicht, denn die Publikation ist nicht vollständig.

Frau Patel (Biogen Idec): Ich wollte ganz kurz dazu sagen, dass wir die Daten schon offenlegen werden. Wir werden das noch unterschreiben, sodass man das anschauen kann und auch berichten kann. Frau Schicklmaier sagt vielleicht noch etwas zu den Nebenwirkungen.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Was ich jetzt kommentieren kann, sind die unerwünschten Ereignisse aus den beiden Studien, aus unseren Zulassungsstudien. In denen ist die Rate an Studienabbrechern wegen unerwünschter Ereignisse im Rahmen von ein bisschen über 10 Prozent und damit recht ähnlich zu dem, was wir aus anderen Studien kennen. Wir haben hier nichts Ungewöhnliches gesehen in Bezug auf die Abbrecherrate.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Auch zu diesem Themenblock. Aus Patientensicht ist natürlich die Lebensqualität als patientenberichteter Endpunkt wichtig, aber natürlich auch so etwas wie Fatigue. Das Problem des indirekten Vergleiches trifft diesen Punkt ganz besonders. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen, ob es in der Netzwerkanalyse überhaupt keine Daten dazu gab, die man hätte darlegen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Gleißner, bitte.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Zum Thema Lebensqualität haben Sie natürlich recht; den kann man im indirekten Vergleich nicht analysieren, weil es dafür die Daten in den Publikationen der Vergleichstherapie nicht gibt. Was ich Ihnen aber sagen kann, ist, dass wir in den Studien zu Dimethylfumarat die Lebensqualität mit erhoben haben, und zwar zum Beispiel mit Hilfe des SF-36. Beim SF-36 kann man feststellen, dass die Patienten, die Dimethylfumarat bekommen, eine Verbesserung des körperlichen Summenscores erzielen können unter DMF-Behandlung, während die Placebopatienten eine Verschlechterung erfahren. Dieser Unterschied ist auch im SF-36 signifikant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Herr Dr. Chr. Müller: Ich springe zurück, es tut mir leid, wenn wir ein bisschen springen. Ich wollte zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas fragen. Ich konnte nicht

so recht folgen. Herr Kaiser hat nach schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, also SUEs, gefragt, und Sie haben jetzt berichtet: Therapieabbrüche wegen UEs, Frau Dr. Schicklmaier, ist das richtig? Sie sind also nicht direkt darauf eingegangen, sondern Sie haben einen anderen Sicherheitsendpunkt berichtet.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Um das nochmals klarzumachen: Die Abbrüche wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind eine Untergruppe derer, die ich als unerwünschte Ereignisse bezeichnet habe. Das ist in einem niedrigeren Rahmen vorgekommen. Schauen Sie beispielsweise die beiden hauptsächlichen Nebenwirkungen unseres Präparates Dimethylfumarat an, das sind der sogenannte Flush, also so eine Art Hitzewallung, und gastrointestinale Nebenwirkungen, die relativ häufig vorkommen. Zwischen 30 und 40 Prozent der Patienten können betroffen sein, in meist mäßiger bis leichter Ausprägung. Abbrecher aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in diesem Bereich haben wir im Bereich von 3 bis 4 Prozent zu diesen beiden Ereignissen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Darf ich nochmals nachfragen?)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte nicht in Abrede stellen – ich kenne eher unerwünschte als schwerwiegende Ereignisse –, dass das ein relevanter Endpunkt ist. Aber wenn Sie wirklich die schwerwiegenden – bei Flush kann ich nicht so ganz folgen – erfasst haben, kann ich dem folgen. Bloß: Was ist, weil es ein absoluter Standard ist, mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen? Können Sie dazu etwas sagen, nicht zu der Subgruppe, die zum Therapieabbruch führt, sondern insgesamt? Da hat Herr Kaiser recht, das wird in jeder Studie erhoben, man muss ja, sonst kann man seiner Meldeverpflichtung nicht nachkommen, das wird auch ausgewertet, das ist absolute Grundlage. Habe ich Sie richtig verstanden, Frau Patel, dass da noch etwas freigegeben wird, dass wir diese Information bekommen, oder können Sie vielleicht jetzt hier schon etwas sagen?

Frau Patel (Biogen Idec): Bei den Daten, die freigegeben werden, geht es darum, dass das IQWiG immer gerne eine Freigabe hätte, alle Daten zu analysieren und zu veröffentlichen. Das müssen wir noch nachliefern, und das werden wir auch nachliefern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber konkret hier etwas sagen wollen Sie nicht?

Frau Gleißner (Biogen Idec): Ich möchte noch kurz ergänzen zum Thema schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Wir haben diesen Endpunkt für die Dimethylfumarat-Studien im Dossier berichtet. Wir sehen hier ein Risk Ratio von 0,82. – So viel dazu. Es ist schon berichtet. Das einzige Problem in der Netzwerkmetaanalyse ist, wie schon erwähnt, es ist nicht auswertbar, weil wir die Daten für die Vergleichstherapie nicht haben, außer für eine einzige Studie.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Wenn ich eines noch hinzufügen darf: Wenn Sie zusammengenommen eine Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus den Dimethylfumarat-Studien möchten: Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse liegen in etwa bei 1 bis 2 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Einen Safety-Aspekt möchte ich noch ansprechen, der bisher hier noch nicht adressiert wurde, und zwar die Lymphopenie bzw. Leukopenie. Wir wissen, dass es bisher keine berichteten Fälle unter dem Präparat gibt, wir wissen aber, unter Fumaderm gab es einige, wir kennen auch die besonderen Bedingungen, unter denen sie aufgetreten sind. Wir wissen auch, dass die pharmakologischen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen möglicherweise relevant sind. Auf der anderen Seite ist klar geworden, insbesondere aus der CONFIRM-Studie, dass 5 Prozent der Patienten eine Lymphopenie bis unter 500 entwickeln. Uns scheint es ein Problem zu sein, dass bei Fumaderm in der Fachinformation Exitszenarien und -strategien mit recht hochfrequentem Monitoring vorgegeben sind, dass Abbruchkriterien vorgeschrieben sind und das Ganze bei DMF nicht der Fall ist. Könnten Sie dazu vielleicht kurz Stellung nehmen?

Frau Patel (Biogen Idec): Ich würde ganz gerne kurz darauf eingehen, dass Tecfidera und Fumaderm nicht das Gleiche sind. Fumaderm hat 50 Prozent zusätzliche Fumarsäureester. Die europäische Kommission hat ganz klar in der Zulassung von Tecfidera beschrieben, dass die verschiedenen Fumarsäureester unterschiedlich wirken. Nichtsdestotrotz werden wir noch kurz auf die Lymphopenie eingehen.

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): Sie haben recht, und wir sehen das auch. Sie haben ganz richtig die Zahl zitiert mit ungefähr 6 Prozent der Patienten, die einen Abfall der Lymphozyten unter 500 haben. Nach dem Gesamtbild, das uns bisher vorliegt, haben wir in den beiden Studien gesehen, dass Lymphopenien oder Abfälle der Lymphozyten insgesamt bei ungefähr knapp 40 Prozent der Patienten auftreten. Im Allgemeinen fallen die Lymphozyten nicht so tief, dass sie aus dem Normbereich herausfallen. Im Mittel liegt das innerhalb der Normwerte. Der Lymphozytenabfall ist überwiegend im ersten Jahr der Studie langsam aufgetreten und hat sich dann stabilisiert. Diese Stabilisierung zieht sich übrigens fort auch durch unsere weiterführende Studie, die die Patienten aus der DEFINE und CONFIRM aufgenommen hat und von der wir in der nächsten Woche auf einem Kongress die Fünfjahresdaten zitieren werden. Die Stabilisierung im Mittel bleibt erhalten. Es fällt also nicht weiter ab. Nichtsdestotrotz gab es, wie gerade gesagt, vereinzelte Abfälle auch unter die Norm. Wir haben dem natürlich Rechnung getragen, indem wir in der Fachinformation darauf hinweisen, dass die Blutwerte kontrolliert werden sollten. Nachdem dieser Abfall sehr langsam und innerhalb des ersten Jahres stattfindet, haben wir jetzt gesagt, man soll die Blutwerte vor Einstellung auf das Präparat kontrollieren, dann nach sechs Monaten und im weiteren Verlauf alle sechs bis zwölf Monate oder natürlich, wenn es aus irgendeinem Grund klinisch indiziert ist. Es gibt auch Expertenmeinungen und -ratschläge, beispielsweise vom Kompetenznetz Multiple Sklerose, die durchaus eine häufigere Kontrolle vorsehen, was in keinem Fall schadet. Wir haben in der Fachinformation auch festgehalten, dass ein regelmäßiges Monitoring notwendig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig zu einer Nachfrage, bitte.

Herr Dr. Hälbig: Ganz kurz zu diesem Punkt, weil Sie die Fachinformation adressieren. Bei Einschluss oder Therapiebeginn reicht im Prinzip ein sechs Monate altes BB bzw. Diff-BB aus. Damit soll nach sechs Monaten weiterer Behandlung ein Follow-up gemacht werden. Das heißt, potenziell haben wir zwölf Monate zwischen den beiden Erhebungen. Das scheint mir bemerkenswert zu sein.

Der zweite Punkt. Wenn Sie auf die Mittelwerte und die Entwicklung über den Studienverlauf bei CONFIRM verweisen: Letztlich sind wir alle davon überzeugt, dass das nicht ein generelles Problem für die Mehrzahl der Patienten darstellt, sondern dass es ausgewählte individuelle Patienten sind, von denen wir nicht einmal alle Risikofaktoren kennen. Nichtsdestotrotz, angesichts der Daten, die Sie jetzt schon präsentieren können, denke ich, rechtfertigt das, was wir wissen, dass wir das Problem etwas ernster nehmen und ein höherfrequentiges Monitoring, insbesondere frischere Daten zu Beginn der individuellen Therapie haben. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Fasshauer.

Frau Fasshauer: Gerade auch in Ergänzung zu dem, was Herr Hälbig gesagt hat: Aus Patientensicht ist es eigentlich nicht vertretbar, wie es in den Fachinformationen steht, dass im Grunde genommen die Behandlung unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden sollte, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt. Zum Schutz des Patienten würde es auch bei der Vielzahl der neuen Medikamente wirklich wichtig sein, dass Einleitung und Überwachung der Behandlung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Neurologie oder eine Fachärztin/einen Facharzt für Nervenheilkunde erfolgt. Das wäre die Einschätzung der Patientenvertretung. Was hält das Pharmaunternehmen davon? Das würde ich gerne wissen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Lassen wir das gerade beantworten.

Frau Patel (Biogen Idec): Selbstverständlich sind wir auch dafür, dass es nur in neurologischer, in nervenärztlicher Hand erfolgt. Ich denke, Herr Gold wird dazu noch Stellung nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gold, bitte.

Herr Prof. Gold (Klinikum Bochum): Kurz zur angesprochenen Frage der Leukopenie. Durch die verzögerte Zulassung im EU-Raum haben wir in Bochum einen großen Andrang von Patienten gehabt, die argumentiert haben: Ihr kennt euch doch mit Fumaderm aus. Die Erstbeobachtung war auch in Bochum Ende der 90er-Jahre: Gebt uns bitte Fumaderm, bis Tecfidera da ist. Ich kann nur bestätigen, dass wir im Off-Label-Versuch nach jeweiliger Genehmigung durch die Krankenversicherung und der zuständigen Patienten eine hohe Variabilität der Leukopenie mit Fumaderm beobachtet haben, teilweise vertrugen die Patienten nur eine halbe Tablette pro Tag. Ich habe das auf die Äthylhydrogenfumaratkomponente, insgesamt 95 mg in den 215 mg, zurückgeführt. Viele der Patienten haben seit Februar auf Tecfidera umgestellt, und das Problem ist nicht mehr da. Ich glaube also, dass Fumaderm ein ganz anderes Maß an hämatologischen Nebenwirkungen hervorruft und dementsprechend auch die vier PMLs unter Fumaderm – einer ist in meiner Klinik behandelt worden – als Zeichen der hämatologischen Suppression zu werten sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gold. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Dazu habe ich eine Nachfrage. Bei den Studien ist es ja aufgetreten, und da ist nicht Fumaderm eingesetzt worden, sondern Tecfidera. Oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gold dazu.

Herr Prof. Gold (Klinikum Bochum): Noch einmal ganz kurz. Es ist eine ganz andere Qualität und Quantität. Es ist viel häufiger unter Fumaderm, und es ist auch wesentlich ausgeprägter. Die untere Grenze wird entsprechend der in der Dermatologie an 200.000 Patientenjahren erprobten Settings bei 500 Lymphozyten und 3.000 Leukozyten pro Mikroliter angesetzt. Unser Dermatologe hat uns beraten. Da sehen Sie bei Fumaderm schon unter der Regelmedikation fast bei jedem vierten Patienten solche niedrigen Werte. Das ist einfach die Frage der Quantität. Es ist selten aufgetreten. Die Zahlen schwanken zwischen 3 Prozent und 6 Prozent, so zum Beispiel in der von mir geleiteten DEFINE-Studie, wobei die 3 bis 6 Prozent ein einmaliger und kein persistierender Wert von Lymphopenie waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch Fragen, Anmerkungen? – Dann würde ich diesen Komplex abschließen und einfach in die Runde fragen. Wir haben noch eine Reihe von weiteren Stellungnahmen, auch von Klinikern, von Selbsthilfegruppen, von anderen pharmazeutischen Unternehmen. Wird von Ihnen noch ergänzender Vortrag zum schriftlichen Inhalt Ihrer Stellungnahme zu den Dingen, die jetzt hier diskutiert worden sind, gewünscht? – Wer möchte noch? – Ja, bitte schön, Herr Braune.

Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept): Ich bin niedergelassener Neurologe in Prien am Chiemsee. Neben mir sitzt mein Kollege Michael Lang, Neurologe und Nervenarzt in Ulm. Wir sind heute hier als Vertreter von Neuro TransConcept. Neuro TransConcept ist ein Netzwerk niedergelassener Neurologen und Nervenärzte in Deutschland, etwa 100 Praxen, die sich einer qualifizierten neurologischen Versorgung verschrieben haben. Deswegen auch Zertifizierungsvorgänge extern, die Qualität in unserem Netz sichern. Einer unserer Commitments ist die Versorgungsforschung. Dazu betreiben wir Datenbanken für verschiedene chronische neurologische und psychiatrische Erkrankungen, unter anderem eben auch MS. In diesem Zusammenhang haben wir geschaut: Wie schaut nach den drei Monaten, in denen das Tecfidera in Deutschland verfügbar ist, der typische Tecfidera-Patient aus? Gibt es dafür überhaupt einen Bedarf, welche Patienten bekommen das letztlich? Wir haben das so gestaltet, dass wir jeweils Patienten betrachtet haben, die umgesetzt worden sind, von einer Disease Modifying Drug wie Interferon zum Beispiel auf Copaxone oder anderes Interferon oder in letzter Zeit eben auch auf DMF. Das ist der Gruppenvergleich, wo wir aus unserer Datenbank insgesamt 496 Patienten identifizieren konnten, die auf DMF umgesetzt wurden, 323 auf Interferon β 1a, 312 auf 1b und 460 auf Copaxone, also insgesamt 1.591 Datensätze.

Wenn man die klinischen Charakteristika für die Patienten anschaut, die in dieser ganz frühen Phase nach der Verfügbarkeit im Markt DMF als Umsetzer bekommen haben, stellt man fest, es sind Patienten, die gut laufen. Es sind Patienten, die länger als in der Vergangenheit bei einem Wechsel von einem DMF auf ihrer Substanz waren, nämlich drei Jahre und mehr, die eine eher niedrige Schubrate im Vergleich zu bisherigen Umsetzern haben und die von ihrer Lebensqualität her eigentlich ganz gut dastehen. Über 80 Prozent der Patienten sind werktätig, vollschichtig tätig und haben einen niedrigen Grad der Behinderung.

Was wir aber feststellen, ist: Wenn es zur Umsetzung kommt, dann ist es im Wesentlichen nicht aufgrund einer Verschlechterung im Verlauf. Wir haben gesehen, dass nur bei 14 Prozent der Patienten im Jahr zuvor eine Verschlechterung im EDSS stattgefunden hat.

Über 60 Prozent sind unverändert. Was wir aber sehen, ist, dass die Lebensqualität dieser Patienten im Jahr vorher deutlich einbricht. Somit spielt die Verträglichkeit, aber auch die Einstellung zu der bisherigen Disease Modifying Drug eine wesentliche Rolle für die Umstellung auf DMF.

Es ist also – zusammengefasst – so, dass der typische Patient, der bis jetzt DMF als Umstellung bekommen hat, geringe neurologische Defizite hat und zumeist ein normales privates und berufliches Leben führt, aber unter der bisherigen Therapie doch deutlich leidet, was zu einem messbaren Einbruch in der Lebensqualität führt. Es ist zu erwarten, dass wir aufgrund der oralen Therapieform, die mit DMF zur Verfügung steht, dem akzeptablen Sicherheitsprofil, das wir kennen, eine neue Möglichkeit haben, eine Therapieoption anzubieten, die die Patienten bei der Stange hält, die die Patienten auf Therapie hält, sodass wir langfristig das Ziel von Freedom of Disease Activity mit Unterstützung von DMF hoffentlich bei mehr Patienten erreichen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Braune. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich möchte ganz kurz nachfragen. Sie machen ein Register, haben Sie gerade gesagt. Sie haben Patienten systematisch befragt. Mit Lebensqualitätsbögen? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept): Das ist keine Befragung, sondern es ist eine kontinuierliche In-time-Dokumentation. Wenn der Patient in der Sprechstunde ist, werden mit seinem Einverständnis die Daten erhoben, EDSS, Schubrate, Nebenwirkungen, MR-Daten und Ähnliches.

(Frau Teupen: Die Lebensqualität?)

– EQ-5D nehmen wir dafür als standardisiertes Tool.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Lang, bitte.

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Wir dokumentieren diesen EQ-5D über Jahre. Wir haben vor mehr als fünf Jahren damit begonnen und können deswegen in allen Bereichen Veränderungen dokumentieren und dann auch berechnen.

Vielleicht noch zur Diskussion vorher, als wir über Nebenwirkungen und Verlauf bei Patienten gesprochen haben. Ich habe in den letzten Monaten, seit der Zulassung, 98 Patienten eingestellt. Nur 3 Prozent haben abgebrochen. Das heißt, wenn wir über die Nebenwirkungen diskutieren, die in den Studien aufgefallen sind: In der alltäglichen Praxis, in einer Schwerpunktpraxis, in einer Praxis, in der man besonderen Wert auf die Therapietreue der Patienten legt und sich besondere Mühe gibt, die entsprechend aufzuklären, haben wir einen extrem geringen Abbruch an Patientenzahlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wolff.

Herr Wolff (Biogen Idec): Ich wollte noch etwas näher auf einen Aspekt eingehen, der am Anfang schon angerissen wurde. Das ist die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse. Sicherlich würde man sich für jede Studie wünschen, dass es haufenweise Direktvergleiche gibt, die zusammengefasst werden können, sodass man nicht auf indirekte Verfahren zurückgreifen muss. Das ist klar. In diesem Fall war es so, dass es diesen einen Referenzarm

gibt, der nicht dafür geeignet, nicht dafür gedacht, nicht dafür gepowert war, sodass die Netzwerkmetaanalyse hier benutzt wurde. Es wurden 14 Studien eingeschlossen. Wie ich vorhin schon angedeutet habe: Wie bei einer normalen Metaanalyse müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass da mehr Angaben vonnöten sind. Die sind in der Stellungnahme von Biogen Idec enthalten und sind sehr klar, also Ähnlichkeit, Heterogenität und Konsistenz.

Interessant finde ich, dass das IQWiG in der Dossierbewertung einen Hinweis auf eine andere Studie gegeben hat, die von Jones durchgeführt wurde, der darauf hinweist, dass eventuell ein anderes Modell möglich sein würde. Jetzt ist es so, dass das Modell, das initial eingereicht wurde, nicht erfunden wurde, sondern es wurde in der Vergangenheit publiziert, benutzt, verwendet, eingereicht. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren, ohne in statistische Genauigkeiten zu gehen, ist im Prinzip, wie die Variation zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt ist. Da gibt es kleinere Unterschiede zwischen diesen beiden Verfahren. Insofern macht es durchaus Sinn, weil wir einfach nicht wissen, welches das bessere Verfahren ist, beide Modelle zu rechnen und die Ergebnisse beider Verfahren darzustellen. Wenn man das tut, sieht man, dass auch die Ergebnisse dieser Berechnung, die quasi vom IQWiG vorgeschlagen wurde, immer noch in dieselbe Richtung zeigt, dass die auch statistisch signifikant ist für die schubrelevanten Endpunkte. Man könnte aus statistischer Sicht sagen, das leicht bessere Model Fit ist bei dem eingereichten Modell. Aber die Beobachtung, dass beide Modelle statistisch signifikante Vorteile für die schubrelevanten Endpunkte zeigen, erschien mir hier noch erwähnenswert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Malack.

Frau Malack: Ich wollte kurz auf die Herren Braune und Lang zurückkommen. Ihre Auswertung der Datenbank ist sicherlich ganz interessant, methodisch natürlich nicht von so hoher Qualität wie eine Studie oder eine indirekt vergleichende Studie, einfach aufgrund der Auswahl der Patienten. Zum anderen wollte ich darauf hinweisen, dass es sicherlich schwierig ist, die Daten schon jetzt zu vergleichen, weil Sie einerseits Patienten haben, die im Schnitt drei Jahre lang – so hatten Sie gesagt – ein Medikament bekommen haben und in der Endphase einen Einbruch der Lebensqualität hatten. Diese vergleichen Sie mit den ersten drei Monaten eines neuen Medikaments, von dem der Patient sicherlich viel erwartet. Es ist sicherlich interessanter, die Daten in drei Jahren miteinander zu vergleichen. Jetzt ist es wahrscheinlich eher schwierig, eine vernünftige Aussage zu machen.

Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept): Aktuell sind wir sicher nicht in der Lage, zum Verlauf unter DMF etwas zu sagen. Daher zunächst einfach nur das Profil: Welchen Platz hat DMF jetzt im Markt gefunden, was für Patienten sind es, die dafür geeignet sind, die auch Interesse an der Substanz zeigen und bei denen die Therapie begonnen wird? Der Verlauf steht aus, das ist klar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich hatte das auch so verstanden, Frau Malack, dass hier gar nicht beansprucht worden ist, dass das auf Dauer vielleicht so bleibt. Entscheidend war – so hatte ich es verstanden –: Den Patienten ging es eigentlich gut, die waren gut eingestellt, aber die Interferon-Therapie hat nach drei Jahren Probleme gemacht. Deshalb hat die Lebensqualität gelitten. Dieser Mangel ist jetzt beseitigt. Eigentlich wäre vom Therapieregime, wenn man sich die Nebenwirkungen des Interferons wegdenkt, das ein optimal eingestellter Patient, wo man sagen kann: Okay, bis in alle Ewigkeit. Nicht mehr und nicht weniger ist,

glaube ich, der Wert dessen, was Sie damit dokumentieren wollten. Ob und inwieweit das am Ende wissenschaftlich verwertbar ist, ist eine völlig andere Frage.

Herr Prof. Braune (Neuro TransConcept): Exakt, Herr Hecken, genau so war es gemeint. Wir sind im Alltag häufig überrascht, ehrlich gesagt, wie viel die Patienten unter den bisher verfügbaren Substanzen über die Zeit getragen haben, sei es der Fatigue-Komplex, was immer das ist, sei es auch im Systemischen, weil sie gesagt haben: Ich brauche die Substanz, ich muss auf der sicheren Seite sein, ich muss mein Leben leben. Häufig sehen wir erst nach dem Umsetzen, wo wir diesen ganzen Symptomkomplex gar nicht zu erwarten haben, überrascht, wie viel der Patient toleriert hat, ohne groß zu klagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Tackenberg.

Herr Dr. Tackenberg (Phillips-Universität Marburg): Ich wollte zu dem Lymphopenieproblem grundsätzlich ergänzen. Wir haben von Nichtfachinformationsseite der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des KKNMS eine Leitlinie herausgegeben, wo durchaus häufiger Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Das Zweite ist, wir haben im Falle der Lymphopenien im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen bei anderen Präparaten einen ganz klaren Biomarker, der sehr einfach zu bestimmen ist. Insofern sehe ich für diese 3 bis 5 Prozent der Patienten zumindest in der ärztlichen Praxis nicht wirklich ein sicherheitsrelevantes Problem, wenn man denn oft genug kontrolliert.

Das Zweite, was ich ergänzen wollte, auch im Vergleich zu den Vorrednern: Auch ich habe bei inzwischen 120 auf Tecfidera eingestellten Patienten die Erfahrung gemacht, dass es eine eher bessere Verträglichkeit ist, auch was Flush und gastrointestinale Symptome angeht, im Vergleich zu den Studien. Es geht nicht nur um Abbrecher. Die sind sicherlich auch in der Größenordnung von zwei bis drei Patienten auf diese 120 gesehen. Aber insgesamt erscheint mir in der Befragung der Patienten, die in regelmäßigen Abständen kommen, insbesondere am Anfang alle vier bis sechs Wochen, es durchaus so, dass es in der ärztlichen Praxis tatsächlich so ist, dass die Patienten deutlich bessere Verträglichkeitsreports geben als das, was wir aus den Studien kennen, was die 30 Prozent, die Frau Dr. Schicklmaier eben erwähnt hat, betrifft.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme auf den Punkt von Herrn Wolff zurück, den er eben aufgemacht hat. Sie hatten, Herr Hecken, in der Einleitung gesagt: Gibt es vielleicht noch konkrete Fragen zu den nachgereichten Daten? Ich möchte das gerne zum Anlass nehmen. Herr Wolff, Sie haben gesagt, Sie haben mit den Stellungnahmen verschiedene Analysen nachgereicht, um die Probleme zu adressieren. Wir stehen leider vor folgendem Sachverhalt: Wir haben mit dem alten Studienpool bzw. mit dem alten Modell die neue und korrekte Fragestellung, bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie, jetzt in Ihren Stellungnahmen adressiert. Sie haben die gemeinsame Analyse für den Wirkstoff gemacht, sprich: für die Fertigpräparate.

Die statistischen sonstigen Auswertungen, Analysen, haben Sie aber gerade nicht dafür gemacht, sondern wiederum nur separat. Die Rationale erschließt sich mir nicht. Sie haben gerade selbst gesagt, eigentlich müsste man die Sachen nebeneinander betrachten. Das muss man natürlich für die richtige Fragestellung machen und nicht isoliert. Dann erschlie-

ßen sich auch manche Interpretationen Ihrerseits in den Stellungnahmen mir nicht. Vielleicht können Sie mir das näherbringen. Ich zitiere eine auf Seite 21. Da geht es um die Betrachtung von Kovariablen: Haben die in dem Gesamtkomplex „inhaltliche Ähnlichkeit“ einen Einfluss? Sie schreiben:

Auch führt die Betrachtung der Kovariable „Erkrankungsdauer“ zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse ...

Jetzt schaue ich mir Ihre Tabelle 21 in der Stellungnahme an. Die Kovariable „Erkrankungsdauer“ führt dazu, dass für die von Ihnen eröffnete Fragestellung der Unterschied bezüglich der Schübe nicht mehr statistisch signifikant ist. Ist das nicht eine relevante Änderung der Ergebnisse?

Darüber hinaus würde mich zusätzlich interessieren, wie Sie überhaupt auf die Auswahl der Kovariablen gekommen sind. Denn hier sind teilweise Variablen nicht dabei, von denen ich erwartet hätte, dass Sie die nehmen würden, weil sich bereits in Ihren eigenen Studien Effektmodifikationen zeigen. Was war der konkrete Weg zur Auswahl der Kovariablen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff direkt dazu. Konkrete Fragen bedürfen konkreter Antworten.

Herr Wolff (Biogen Idec): Genau dazu. Was in der Antwort dargestellt ist, ist tatsächlich, dass wir den Vorschlag aufgegriffen haben, das alte Modell mit dem neuen Modell zu vergleichen. Wir haben das neue Modell dargestellt und die Ergebnisse verglichen. Wie Herr Kaiser schon sagte, haben wir der Bitte Folge geleistet, die Interferon- α -1a-Gruppe gepoolt darzustellen. Das war immer noch ein Vorteil für DMF, wie besprochen. Sie fragten, wie in Tabelle 21 die Kovariablen ausgewählt wurden; hier wird Frau Gleißner vielleicht ergänzen. Das sind tatsächlich identifizierte relevante Kovariablen, die in den Studien berichtet wurden und zur Auswertung einfach vorlagen. Ihr Punkt, dass der EDSS-Wert nicht mehr statistisch signifikant ist – ich glaube, das war Ihre Aussage – Sorry, die Schubrate, okay.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Bei dem EDSS-Wert kann man sehen, dass die Signifikanz bei Anpassung der Kovariablen auf den EDSS tatsächlich differiert. Dazu möchte ich aber sagen, dass sich der Effektschätzer von 0,79 auf 0,84 verändert, also nicht so dramatisch. Die Signifikanz geht nur ganz knapp über die 1,0 drüber, 1,045. Die Kovariablen wurden ausgewählt, weil die in den Studien so vordefiniert waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Wir sprechen jetzt also von knapp signifikant und knapp nicht signifikant. Das heißt, dass Ihre Ergebnisse im indirekten Vergleich für die Schübe knapp signifikant sind, interessiert nicht so, aber dass, wenn Sie die Kovariablen betrachten, es knapp nicht mehr signifikant ist, ist interessanter. Das kann ja nicht sein. Entweder man macht vernünftige Wissenschaft oder nicht. Das kann ja nicht die Argumentation sein. Ich wollte darauf hinaus, dass Sie in Ihrer Stellungnahme zu einer Kovariablen zitiert haben, wo sich der Effekt bezüglich der Qualität ändert, „keine statistische Signifikanz“, und Sie sagen, es gibt keine relevanten Änderungen. Ich habe mich gefragt, wie Sie darauf kommen. Das war für mich nicht nachvollziehbar.

Noch einmal zu den Kovariablen. Sie haben selber Studien durchgeführt mit DMF. Sie haben selber Subgruppenanalysen durchgeführt zu diesen Studien. Sie sehen in diesen Studien

Effektmodifikationen, die Sie im Vergleich zu Placebo berichtet haben. Mir ist völlig unklar, welche dieser Effektmodifikationen Sie berücksichtigt und welche nicht berücksichtigt haben. Es ist klar, dass sie einige nicht berücksichtigt haben. Das kann man aus einem Abgleich Ihrer Analysen aus dem Dossier sehen. Mir ist völlig unklar, wie Sie zu dieser Auswahl gekommen sind. Was ist das konkrete Verfahren gewesen? Denn Sie haben gerade gesagt, was in den Studien untersucht worden ist. Sie können sich Ihr eigenes Dossier ansehen. Es ist viel mehr untersucht worden. Da finden Sie Effektmodifikatoren. Die sind in anderen Studien auch berichtet. Ich nehme einmal die Vorbehandlung. Das weiß man ja aus den anderen Studien. Das könnten Sie ganz gut analysieren. Sie haben die Daten Ihrer eigenen Studien. Mir ist Ihre Rationale tatsächlich unklar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand etwas zur Rationale sagen? – Ja.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Zu diesem Thema kann ich noch ergänzen, dass wir die gepoolten Analysen zu dieser Kovariablenanalyse gerne nachreichen können. Wir haben das jetzt gemacht und sehen, dass der Effekt konstant bleibt. Das können wir gerne nachreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich möchte zu dem nachfragen, was Herr Kaiser eben angedeutet hatte. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie den gesamten Studienpool von Avonex und Rebif genommen. Aber Herr Kaiser hat gerade kritisiert, dass bestimmte statistische Analysen nur wieder auf dem Rebifpool durchgeführt wurden. Das erschließt sich mir jetzt nicht ganz. Könnten Sie das nochmals erläutern?

Frau Gleißner (Biogen Idec): Das meinte ich gerade: Diese Daten können wir gerne noch nachreichen. Die haben wir jetzt noch gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Auch ich habe eine Interpretationsfrage. Diesmal geht es um den Modellvergleich, den Vergleich zwischen dem, was Sie initial im Dossier eingereicht haben, und dem, was nach IQWiG gefordert war oder wie Sie verstanden haben, was das IQWiG gefordert hätte. Ich habe die Tabellen am Anfang des Anhangs II so gelesen, dass die Effektschätzer zwischen Ihrem Modell und dem des IQWiG sehr stark voneinander abweichen. Wir haben in Ihren Analysen Effektschätzer, die um die 0,7/0,8 liegen. Bei den IQWiG-Analysen liegen sie bei 0,3/0,4. Sie schlussfolgern daraus, dass es keinen Unterschied macht, welches der beiden Modelle man verwendet. Ich nehme an, Sie schlussfolgern das daraus, dass bei manchen Endpunkten die Signifikanz da ist. Aber wenn man sich das genauer ansieht, stellt man fest, es gibt viele nicht mehr übereinstimmende Dinge. Ich frage mich wirklich, wie Sie dazu kommen, zu sagen, dass diese Unterschiede keinen Einfluss haben. Das würde ich Sie bitten zu kommentieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff, bitte.

Herr Wolff (Biogen Idec): Das ist ein richtiger Hinweis. Interessanterweise, wenn man sich das anguckt, sind die – ich nenne es einmal so – durch das vom IQWiG vorgeschlagene Modell errechneten Effektschätzer eher stärker als die im ursprünglichen Modell berechneten. Meine Aussage beruhte darauf, dass die Effektschätzer schon auf derselben Seite lie-

gen und dass die Konfidenzintervalle in den allermeisten Fällen immer noch auf der Seite von DMF sind, sprich: statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden, durch beide Verfahren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine kurze Nachfrage noch. Ich finde, die Effektschätzer, die beim IQWiG-Modell herauskommen, sind sehr groß. Ich habe mich gefragt, ob das wirklich richtig durchgeführt worden ist. Da sind Sie sich sicher? Denn es ist etwas, was man sonst in anderen veröffentlichten Netzwerken nicht sieht, dass die Effektschätzer so groß sind. Hier haben wir, was den Effektschätzer selber angeht, einen sehr großen Effekt. Das ist schon so gemacht worden, wie das IQWiG das erwartet hätte, und das würde das IQWiG auch so durchführen? Oder muss ich davon ausgehen, dass das irgendwie – keine Ahnung – nicht durchschaubar ist und man das im Moment nicht nachprüfen kann und wir das deswegen nicht prüfen können oder dass vielleicht sogar ein Fehler drinsteckt? Denn mir kommt es sehr unplausibel vor, dass es so stark voneinander abweicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wolff zur Frage der Plausibilität oder Unplausibilität, je nachdem.

Herr Wolff (Biogen Idec): Zum einen weise ich natürlich darauf hin, dass die Programmcodes, mit denen diese Berechnung durchgeführt wurde, alle eingereicht wurden. Das kann überprüft werden, das sollte kein Problem sein. Ich vermute, dass der unterschiedliche Schwerpunkt – das ist meine persönliche Interpretation – der beiden Modelle, dass bei dem vom IQWiG vorgeschlagenen Modell der Random Effect auf den Behandlungseffekt noch stärker ausgeprägt ist, dazu führt, dass die Konfidenzintervalle tendenziell breiter sind und die Werte erstaunlicherweise extremer. Das wäre meine Interpretation. Aber interessant ist, dass die beiden Modelle, die unterschiedliche Schwerpunkte setzen, von Biogen Idec verwendet wurden bzw. vom IQWiG vorgeschlagen wurden, in dieselbe Richtung zeigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Eine ganz kurze Nachfrage. Den Modellvergleich reichen Sie in den Stellungnahmen auch nur zu dem Endpunkt „jährliche Schubrate“ für den Pool ein. Für die anderen Analysen bleiben Sie bei der getrennten Darstellung ohne den Pool. Gibt es dafür einen bestimmten Grund? Also da machen Sie es getrennt für Rebif und Avonex. Gibt es einen Grund, weswegen Sie den Vergleich aller Endpunkte nicht auch für den Pool gemacht haben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Gleißner, bitte.

Frau Gleißner (Biogen Idec): Die Ergebnisse zu den gepoolten Daten haben wir im Nachgang noch gemacht, und die können wir auch einreichen. Die sind verfügbar, die haben wir in der Stellungnahme nicht drin, das ist richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine kleine Nachfrage, weil es für mich jetzt nicht ganz klar wurde. Für die bisher im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Daten ist der Programmcode jetzt nachgereicht worden? Das ist richtig? Man kann das also überprüfen.

Herr Wolff (Biogen Idec): Ja.

(Frau Dr. Chr. Müller: Okay, danke!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn ich die Zulassungsstudien im Placebovergleich richtig gelesen habe, haben Sie bei der Behinderungsprogression kein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Ihres Präparates gezeigt. Sind weitere Studien geplant – die Behinderungsprogression ist ein wichtiger Endpunkt –, dass Sie das nachweisen können, also längere Studien?

Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec): In Bezug auf die Behinderungsprogression ist in der DEFINE-Studie eine signifikante Reduktion in Bezug auf die Behinderungsprogression nachgewiesen worden, in der CONFIRM-Studie nicht. Da haben Sie recht. Es ist ein wichtiger Endpunkt. Das ist zweifellos auch richtig. Im Moment kann ich nicht kommentieren, ob wir in dieser Hinsicht noch weitere Untersuchungen machen werden. Was wir mit Sicherheit sehen werden, ist, wie sich die Patienten im weiteren Verlauf verhalten, da wir sowohl die Patienten aus der DEFINE- als auch aus der CONFIRM-Studie weiter beobachten und da bereits eine weitere große Studie initiiert ist, die in Bezug auf Sicherheit und natürlich auch Wirksamkeit die Patienten betrachtet. Ich muss dazusagen, dass die jetzt nicht verblindet und randomisiert ist, sondern unter Normalbedingungen läuft.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage dazu: Das ist aber nur gegen Placebo gelaufen?

(Frau Dr. Schicklmaier (Biogen Idec) nickt)

– Okay. – Herr Professor Kieseier.

Herr Prof. Kieseier (Universitätsklinikum Düsseldorf): Sie haben einen ganz wichtigen Aspekt aufgezeigt: dass die Behinderungsprogression ein extrem wichtiger Endpunkt ist, aus Patientensicht, natürlich auch für den Arzt. Aber wir müssen einfach festhalten, dass es eine chronische, langsam voranschreitende Erkrankung mit großen Zeitspannen ist. Wir Ärzte sind in dem Konflikt, dass wir relativ kurze Zeitspannen bei diesen Patientenpopulationen sehen. Wenn ich auf die Kollegen aus Süddeutschland verweisen kann, die uns im Profil aufgezeigt haben, was sie für Patienten einstellen – das kann ich nur unterstreichen –, dann zeigt sich: Die Beobachtungszeiträume aus einer solchen Studie über zwei oder drei Jahre sind viel zu kurz. Das ist auch ein Phänomen, das wir bei den meisten Zulassungsstudien für die bereits etablierten Medikamente gesehen haben: dass eben dieser Endpunkt in der Kürze der Zeit schwer erreicht wird. Der relevante Endpunkt, den wir eigentlich betrachten, ist die Schubrate. Ich denke, das ist ein extrem wichtiger Endpunkt, an dem wir uns bei der Entscheidung hinsichtlich einer Therapie sehr stark orientieren; der Patient betrachtet das auch. Für den Patienten ist es wichtig, keine Schübe zu haben. Denn der Schub treibt letztendlich die Behinderung voran, und das ist ganz klar mit Lebensqualität assoziiert. Ich denke, es war richtig, dass man in der Kürze der Studien auf einen Endpunkt abhebt, der gut erreichbar ist und aufgrund der Struktur der Erkrankung betrachtbar ist, und das sind die Schübe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Tackenberg.

Herr Dr. Tackenberg (Phillips-Universität Marburg): Vielleicht in Ergänzung dazu noch. In der Diskussion in der deutschen Neurologenschaft zum Thema „leitliniengerechte Definition von Risikopatienten“, die zum Beispiel unter einer bestehenden Therapie nicht stabil sind, richten wir uns aus genau dem Grund, den Herr Professor Kieseier gerade genannt hat, immer mehr danach, MRT-Aktivität und Schubrate heranzuziehen, um Therapieumstellungsoptionen zu diskutieren oder überhaupt Therapieeinstellungsoptionen zu diskutieren. Insofern ist das nicht nur ein studienrelevanter Endpunkt, sondern gewinnt für die praktische Behandlung von MS-Kranken sicherlich im Moment noch eine ganz besondere Bedeutung, wenn wir uns um Risikopatienten kümmern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Ziemssen (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus): Wichtig ist vielleicht auch noch, aus Patientensicht zu sagen, dass es ein orales Medikament ist; das haben wir auch von den Kollegen von Neuro TransConcept gehört. Wenn ich zehn Jahre injiziert habe – woraus sich unsere Patienten rekrutieren –, wo es mit der Injektion nicht mehr geht, ist es sehr wichtig, und es gibt einen Mehrwert für den Patienten, wenn er sich nicht mehr injizieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Ja.

Frau Dr. Osowski (Merck Serono): Ich möchte einen Punkt aufgreifen, das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sie haben in dem Dossier zunächst diesen indirekten Vergleich nur gegen Rebif vorgelegt. Das wurde eben kritisiert, weil Avonex in diesem Punkt nicht berücksichtigt wurde. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es sich zwar nach der ATC-Klassifizierung um einen ähnlichen Wirkstoff handelt, dass es aber signifikante Unterschiede zwischen Rebif und Avonex gibt, dass man von daher die Vollständigkeitsdiskussion, wenn in dem indirekten Vergleich nur Rebif berücksichtigt wird, für uns nicht nachvollziehbar ist. Es gibt sowohl eine Studie, die einen direkten Vergleich zwischen Rebif und Avonex mit signifikanten Unterschieden vorlegt, als auch einen aktuellen Cochrane-Report, der ganz klar die Unterschiede im Bereich der Interferon- β -1a-Präparate mit Überlegenheitsunterschieden herausbekommt. Von daher kann ich diesen Punkt der Unvollständigkeit nicht nachvollziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lang, bitte.

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Ich möchte das, was Herr Professor Ziemssen gerade gesagt hat, unterstreichen. Es ist schon bedeutsam, dass wir hier eine orale Therapie haben. Es ist ein echter Mehrwert für die Patienten, die mehr als zehn Jahre therapiert werden müssen. Ich übersehe in meiner Praxis auch 15 und 20 Jahre MS-Therapie seit 1995. Es gibt ein weiteres orales Medikament, nämlich Aubagio – das wurde heute schon erwähnt –, es ist aber nicht vergleichbar, weil es ein ganz anderes Patientenkollektiv anspricht. Wir können es nicht so einsetzen, wie wir das Tecfidera einsetzen können. Es ist wichtig, dass wir die Therapietreue, die für den langfristigen Erfolg der Patienten notwendig ist, mit Substanzen ergänzen können oder die Patienten weiter behandeln können, die nach 10, 15 oder

20 Jahren nicht mehr spritzen können. Sie brauchen weiter ihre Therapie. Dazu brauchen wir die Option der oralen Therapie. Deswegen ist es ein echter Mehrwert für unsere Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine ganz kurze Nachfrage an Herrn Lang: Wieso ist das Teriflunomid für ein anderes Patientenkollektiv vorgesehen als Tecfidera? Aus der Zulassung kann ich das nicht so sehen.

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Für mich gibt es einen gravierenden Unterschied. Das Tecfidera hat eine andere Halbwertszeit als das Aubagio zum Beispiel. Ich tue mich schwer, einer jungen Frau, die vielleicht 30 ist, zehn Jahre MS hat und einen Kinderwunsch hat, Aubagio zu geben, mit dem Problem des Auswaschens wegen der langen Halbwertszeit des Präparats. Deswegen sage ich: Es gibt schon Unterschiede in der Einsetzbarkeit. Da ist der Vorteil von Tecfidera ganz evident.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sprachen gerade die Schwangerschaft an. Aber mit Tecfidera haben Sie auch Probleme in der Schwangerschaft, es ist auch nicht einsetzbar. Das habe ich jetzt nicht verstanden. Ist das der einzige Unterschied?

Herr Dr. Lang (Neuro TransConcept): Das Tecfidera hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit. Es ist auf alle Fälle schneller draußen, als ich das Aubagio auswaschen kann. Wie schnell merkt eine junge Frau, dass sie schwanger ist? Es kann sein, dass die Schwangerschaft schon drei, vier Wochen besteht, bis die Frau das merkt. Da bin ich mit einem Medikament wie Tecfidera besser bedient als mit einem Medikament wie Aubagio, wo ich noch auswaschen muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie wollten dazu noch etwas anmerken?

Frau Dr. Chr. Müller: Nur eine kleine Ergänzung. – Das könnte man theoretisch annehmen. Aber man weiß es nicht wirklich, je nachdem, welche sensible Phase da gerade greift. Kritisch ist es in jedem Fall, wenn es eine Schwangerschaft ist, die unter der Therapie stattfindet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann sehe ich jetzt keine Wortmeldungen mehr. Ich will noch kurz auf das eingehen, was Medac im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angeführt hat, damit wir das auch im Protokoll haben. Es wurde darauf hingewiesen, dass das Verfahren hier nicht fristgerecht begonnen wurde. Ich will dazu eine Erklärung geben. Es hat eine sehr längliche Befassung des G-BA über die Fragestellung gegeben: Besteht überhaupt Doppelpflicht oder nicht? Das heißt, es geht nicht um die Frage, ob der pharmazeutische Unternehmer irgendetwas verabsäumt hat. Der pharmazeutische Unternehmer hat aus von uns am Ende nachvollziehbaren Gründen dargelegt, dass er trotz aller Zweifel, die wir hatten, schon einen neuen Wirkstoff als gegeben ansieht. Das hat zu den Verzögerungen geführt. Das ist wiederum etwas, was mich ein bisschen erstaunt mit Blick darauf, dass nach meinem Eindruck hier Daten – wir haben heute noch mehrere Ankündigungen gehört – salamimäßig vorgelegt werden. Wenn wir einen pharmazeutischen Unternehmer überfallen, der nicht auf

ein Dossier eingestellt ist, und sagen: Ihr müsst ein Dossier vorlegen, kann es zu irgendwelchen Problemen kommen, dann ist das ein anderer Sachverhalt, als wenn es eine lange Auseinandersetzung über die Frage gegeben hat, ob Dossierpflicht besteht oder nicht, und der pU die Dossierpflicht aus nachvollziehbaren Gründen will und wir erleben müssen, dass heute in dieser Anhörung bei verschiedenen Punkten gesagt wird: Jetzt haben wir aber bestimmte Daten, die wir noch zur Verfügung stellen können, da geben wir noch eine Freigabeerklärung etc. pp. Das ist, glaube ich, ein bisschen unglücklich vom gesamten Verlauf, weil bei mir ein relativ gutes Restgefühl verbleibt, das wir hoffentlich aufklären können, wenn wir das möglicherweise noch anschauen, was nachgeliefert worden ist.

Ich würde gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, drei, vier Takte reüssierend zu sagen, wenn Sie das möchten. Andernfalls würde ich dann die Anhörung schließen. Möchte von Ihnen jemand etwas sagen? – Bitte schön, Frau Patel.

Frau Patel (Biogen Idec): Wir bedanken uns von Biogen Idec für die Anhörung heute hier in der Geschäftsstelle. Ich möchte noch einmal sagen: Wir hatten keine klassische Head-to-Head-Studie und deswegen den Vergleich zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Tecfidera mittels Netzwerkmetaanalyse gemacht. Wir sind gestartet mit dem Anspruch, einen Zusatznutzen aufgrund der Schubendpunkte zu haben, um 20 Prozent verbesserte Ergebnisse. Wir haben die Ergebnisse nach der IQWiG-Methode noch einmal überprüft und eingereicht, und die bleiben zugunsten von Tecfidera statistisch signifikant in diesem Endpunkt. Das spricht für einen robusten Zusatznutzen in Bezug auf die Schubendpunkte. Tecfidera ist das zehnte neue MS-Medikament auf dem Markt und das dritte orale.

Was ist so besonders an Tecfidera? Bis jetzt haben wir bei der schubförmigen MS Medikamente mit moderater Wirksamkeit und guter Sicherheit auf dem Markt, oder wir haben Medikamente mit guter Wirksamkeit und nicht unkritischer Sicherheit. Bei Tecfidera haben wir ein Arzneimittel, das eine gute Wirksamkeit und gute Sicherheit hat, und dazu ist es noch oral. Das scheint genau das zu sein, was Patienten wollen und weswegen es so gut angenommen wird. Genau darin besteht der Zusatznutzen von Tecfidera. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Patel, herzlichen Dank allen, die hier waren und sich an der aus meiner Sicht spannenden Diskussion beteiligt haben. Wir werden das jetzt abzuwägen haben. Wie gesagt, wir sehen uns beim nächsten Wirkstoff vielleicht in geringfügig anderer Besetzung wieder. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Stand: Juli 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dimethylfumarat

[Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Azathioprin: (nicht angezeigt; „Second-Line“)
 Glatiramerazetat :
 Glucocorticoide: (nicht angezeigt; Akuttherapie bei Schub)
 Interferon beta-1a
 Interferon beta-1b:
 Natalizumab: (nicht angezeigt; „Second-Line“)
 Mitoxantronhydrochlorid: (nicht angezeigt; „Second-Line“)
 Teriflunomid
 Alemtuzumab

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Plasmapherese bei Multipler Sklerose: nicht anerkannt 24.03.2003
- Amantadin Arzneimittelrichtlinie Anlage IV, Off-Label-Use Anlage B vom 06.08.2011
- Gabapentin Arzneimittelrichtlinie Anlage IV, Off-Label-Use Anlage A vom 28.03.2014
- Azathioprin: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 24. August 2001
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 10. April 2009
- Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 29. März 2012
- Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 21. Juni 2012
- Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 02. August 2012
- Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
--	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dimethylfumarat N07XX09 Tecfidera®	Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde).
Azathioprin L04AX01 Imurek® und Generika	Imurek® ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.
Fingolimod L04AA27 Gilenya® (Stand Juni 2014)	Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Information zu Auswaschphasen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus mindestens einer krankheits-modifizierenden Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im

	<p>Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.
<p>Glatirameracetate L03AX13, Copaxone® (Stand Mai 2014)</p>	<p>Copaxone® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten ersten klinischen Episode und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose („clinically definite multiple sclerosis“, CDMS) zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Copaxone ist angezeigt zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d. h. solche, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war dies gekennzeichnet durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Copaxone ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.</p>
<p>Glucocorticoide z.B.: Prednisolon H02AB06 Decortin®</p>	<p>Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glucocorticoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes).</p>
<p>Interferon beta-1a , L03AB07 Avonex®</p>	<p>AVONEX® ist indiziert für die Behandlung von: Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.</p> <p>Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit entzündlichem Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.</p>

<p>Interferon beta-1a, L03AB07</p> <p>Rebif®</p>	<p>Rebif® wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Interferon beta-1b L03AB08</p> <p>Betaferon® Extavia®</p>	<p>Betaferon® / Extavia® ist indiziert zur Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1). - Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben. - Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.
<p>Mitoxantron HCl L01DB07</p> <p>Ralenova®</p>	<p>Ralenova® ist indiziert für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden. Anmerkung: „EDSS“ (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ist eine multifaktorielle Bewertungsmethode, bei der die Beeinträchtigungen verschiedener neurologischer Funktionssysteme wie z. B. Sehen, Blase, Hirnstamm bewertet werden.</p>
<p>Natalizumab L04AA23</p> <p>TYSABRI®</p>	<p>TYSABRI® ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder“ ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben. <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Teriflunomid L04AA31 AUBAGIO	AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.
Alemtuzumab L04AA34 LEMTRADA	LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Datum: 10.07.2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):	
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	
Systematische Recherche:.....	400
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	402
Cochrane Reviews.....	405
Systematische Reviews/ Metaanalysen	408
Leitlinien	413
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	416
Literatur:.....	418

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**aktive schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS)**“ durchgeführt. Eingeschlossen wurden direkt oder indirekt vergleichende Studien verschiedener MS Medikationen. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **16.06.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **308** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt wurden **9** Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

ARR	Annualized Relapse Rate
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BG-12	Dimethyl fumarate
CI	Confidence Intervall

Cri	Credible Intervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
GA	Glatiramer acetate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IFN- β	Beta-Interferone
MS	Multiple Sklerose
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTZ	Natalizumab
OR	Odds Ratio
RR	Rate Ratio
RRMS	Schubförmig verlaufende MS („relapsing-remitting“, RRMS),
SUCRA	Surface Under the Cumulative RAnking curve
TRIP	Turn Research into Practice Database

<p>IQWiG, 2014: Teriflunomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Die Nutzenbewertung von Teriflunomid erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-Interferone (1a oder 1b) oder Glatirameracetat unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes. <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf der Grundlage von besonderen Nebenwirkungen ergeben sich positive und negative Effekte mit gleicher Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) und Endpunktkategorie (nicht schwer-wiegende/ schwere Nebenwirkungen). Auf beiden Seiten wird das Ausmaß „beträchtlich“ erreicht. Dabei liegen die positiven Effekte (Reaktionen an der Injektionsstelle, grippe-ähnliche Symptome) jeweils mit Ausmaß „beträchtlich“ vor, während auf der negativen Seite ein Effekt das Ausmaß „beträchtlich“ (Alopezie) und ein Effekt das Ausmaß „gering“ (Diarrhö) aufweist. Bezüglich der Morbiditätspunkte Schübe bzw. Behinderungsprogression kann ein negativer Effekt von Teriflunomid gegenüber IFNβ-1a nicht sicher ausgeschlossen werden. • In der Abwägung der positiven und negativen Effekte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Teriflunomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
<p>IQWiG, 2012: Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Die Nutzenbewertung von Fingolimod erfolgte gegenüber</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β) angesprochen haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β), • IFN-β 1a bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben (im Folgenden benannt als Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) und • IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS. <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Für 2 der 3 Indikationen (Patienten mit hochaktiver RRMS, vollständige Vorbehandlung mit IFN-β; Patienten mit hochaktiver RRMS, keine vollständige Vorbehandlung mit IFN-β) ist der Zusatznutzen von Fingolimod gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.“ • Für die Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Fingolimod im Vergleich zu IFN-β vor.“
<p>G-BA 2014:</p> <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) ist Beta-Interferon (IFN-β) 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat unter Beachtung</p>

	<p>des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - <u>Fingolimod</u></p>	<p>Fazit: „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Glatirameracetat bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus mit Beta-Interferonen (IFN-β 1a oder 1b) angesprochen haben</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glatirameracetat</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Glatirameracetat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) IFN-β (1a oder 1b) bei Patienten mit hochaktiver RRMS, die noch keine ausreichende Therapie mit IFN-β erhalten haben</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) IFN-β 1a bei Patienten mit einer rasch fortschreitenden schweren RRMS</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> IFN-β (1a oder 1b)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber IFN-β 1a: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.“</p>
<p>G-BA, 2008: Therapiehinweis Natalizumab</p>	<p>Fazit:</p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucocorticoiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS. • Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die

	<p>Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT. • Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort. • Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %. • Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintensiver T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet. • Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung. • In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium- gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungs-progression betrug 64 %. • Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging. • Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon Beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte. Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie. • Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon Beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon Beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risiko-reduktion von 24 %. • Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie. <p><i>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines
--	---

	Jahres auf Interferon Beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.
--	---

Cochrane Reviews

Filippini G et al. Immunomodulators and immune-suppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013	<p>1. Fragestellung</p> <p>Relative Wirksamkeit und Akzeptanz von Interferon β-1b (IFNβ-1b) (Betaferon), Interferon β-1a (IFNβ-1a) (Rebif, Avonex), Glatiramer acetate, Natalizumab, Mitoxantrone, Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine, intravenöse Immunglobuline, und Langzeit-Kortikosteroide</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <p>Patienten mit MS (alle Typen, Kriterien nach Poser oder McDonald), \geq 18 Jahre alt</p> <p>Intervention</p> <p>Interferon β-1b (IFNβ-1b) (Betaferon), Interferon β-1a (IFNβ-1a) (Rebif, Avonex), Glatiramer acetate, Natalizumab, Mitoxantrone, Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine, intravenöse Immunglobuline, und Langzeit-Kortikosteroide</p> <p>Kontrollintervention</p> <p>Placebo oder andere MS Medikation</p> <p>Primäre Endpunkte</p> <p>Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12/24/36 Monaten</p> <p>Progression: Anteil der Patienten mit Progression erfasst mit EDSS nach 24/36 Monaten</p> <p>Akzeptanz erfasst mit Therapieabbruch,</p> <p>Studientyp/Qualität</p> <p>RCTs, Qualitätsbewertung nach Cochrane</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>Bis 02/2012</p>

3. Ergebnisdarstellung eingeschlossene Studien (Review)

K=44, N=17401, davon RRMS K=23, N=9096

Direkte Vergleiche versus Placebo: Relapse

The following results for participants with RRMS were found.

- Both natalizumab and IFN β -1a (Rebif) reduced the odds (OR 0.32, 95% CI 0.24 to 0.43; OR 0.45, 95% CI 0.28 to 0.71, respectively), a 68% and 55% reduction in the number of participants who had relapses over 24 months compared with placebo.
- IFN β -1b (Betaseron) and mitoxantrone probably decreased the odds (OR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.99; OR 0.15, 95% CI 0.04 to 0.54, respectively) compared with placebo, but the quality of evidence for these treatments was moderate.
- Azathioprine reduced the odds (OR 0.64, 95% CI 0.44 to 0.94) when all the included trials of azathioprine were aggregated, but this treatment was not statistically significantly different from control when data for RRMS and progressive MS were analysed separately. Azathioprine might have decreased slightly the odds of the participants with RRMS (OR 0.36, 95% CI 0.11 to 1.21)
- For the other five treatments (IFN β -1a (Avonex), glatiramer acetate, methotrexate, intravenous immunoglobulins, and longterm corticosteroids), the numbers of RRMS participants experiencing new relapses were not statistically significantly different from the numbers in the placebo groups.

Direkte Vergleiche verschiedener Medikamente: Relapse

- Natalizumab, IFN β -1b (Betaseron), and IFN β -1a (Rebif) were significantly more effective than IFN β -1a (Avonex) (OR 0.28, 95% CI 0.22 to 0.36; OR 0.44, 95% CI 0.26 to 0.75; OR 0.19, 95% CI 0.06 to 0.60, respectively) for RRMS participants.
- The quality of the evidence was too low to allow meaningful comparisons of glatiramer acetate with IFN β -1b (Betaseron) or IFN β -1a (Rebif).

Direkte Vergleiche versus Placebo: Progression

The following results for participants with RRMS were found.

- Natalizumab and IFN β -1a (Rebif) probably reduced the odds (OR 0.56, 95% CI 0.42 to 0.74; OR 0.65, 95% CI 0.45 to 0.93, respectively) by 44% and 35% compared with placebo.
- Mitoxantrone might have reduced the odds (OR 0.13, 95% CI 0.03 to 0.70) but the CI around the estimate of treatment effect was very wide.
- None of the other treatments were statistically significantly different from placebo in terms of the number of RRMS par-

participants experiencing disability progression over 24 months.

Direkte Vergleiche verschiedener Medikamente: Progression

- Natalizumab and IFN β -1b (Betaseron) were significantly more effective (OR 0.62, 95% CI 0.49 to 0.78; OR 0.35, 95% CI 0.17 to 0.70, respectively) than IFN β -1a (Avonex) for RRMS.
- The quality of the evidence was too low to allow meaningful comparisons of IFN β -1b (Betaseron) with IFN β -1a (Rebif), and glatiramer acetate with IFN β -1b (Betaseron) or with IFN β -1a (Rebif).

Netzwerk Metaanalyse (Kombination direkter und indirekter Vergleiche)

Relapse nach 24 Monaten (K=16, N=7269):

- Mitoxantrone was the most effective agent with a median OR of 0.14 (95% CrI 0.03 to 0.55; SUCRA = 92%)
- followed by natalizumab (median OR 0.31, 95% CrI 0.19 to 0.55; SUCRA = 75%),
- intravenous immunoglobulins (median OR 0.34, 95% CrI 0.13 to 0.69; SUCRA = 70%),
- azathioprine (median OR 0.34, 95%CrI 0.08 to 1.30; SUCRA = 65%),
- IFN β - 1a (Rebif) (median OR 0.46, 95% CrI 0.25 to 0.71; SUCRA = 53%),
- IFN β -1b (Betaseron) (median OR 0.50, 95% CrI 0.31 to 0.82; SUCRA = 45%),
- and glatiramer acetate (median OR 0.50, 95% CrI 0.29 to 0.77; SUCRA = 46%).

Progression nach 24 Monaten (K=15, N=7444):

- Mitoxantrone seemed to be the most effective agent in reducing the number of participants with disability progression at 24 months (median OR 0.11, 95% CrI 0.01 to 0.65; SUCRA = 96%),
- followed by glatiramer acetate (median OR 0.52, 95% CrI 0.28 to 0.88; SUCRA = 70%).

Akzeptanz nach 24 Monaten:

Kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Medikationen.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>The results show that there is</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>high quality evidence that both Natalizumab and IFNβ-1a (Rebif) can reduce relapses and disability progression compared to placebo; and they are also more effective than IFNβ-1a (Avonex) in people with RRMS.</i> • <i>Natalizumab can induce progressive multifocal leukoencephalopathy, especially with more than two years of treatment;</i> • <i>IFNβ-1b (Betaseron), Glatiramer acetate, and Mitoxantrone may also prevent relapse and disability progression in people with RRMS. These treatments are associated with possible medium and long-term side effects, and the risk-benefit balance might be unfavourable;</i> • <i>IFNβ-1a (Avonex), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide, and long-term corticosteroids have an unfavourable risk-benefit balance for people with RRMS;</i> • <i>insufficient high quality data to clarify whether there is a favourable risk-benefit balance using Azathioprine;</i>
--	--

Systematische Reviews/ Metaanalysen

<p>Hutchinson et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Current Medical Research & Opinion</i> Vol. 30, No. 4, 2014, 613–627</p>	<p>1. Fragestellung Relative Wirksamkeit und Sicherheit von BG-12 im Vergleich zu Interferon (IFN) beta-1a, IFN beta-1b, Glatiramer acetate (GA, Fingolimod, Natalizumab und Teriflunomide</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population Patienten mit RRMS (>=80% der Studienpopulation), >= 18 Jahre alt</p> <p>Intervention Interferon (IFN) beta-1a, IFN beta-1b, Glatiramer acetate (GA), BG-12, Fingolimod, Natalizumab, and Teriflunomide [Mitoxantrone ausgeschlossen, da nach Angabe der Autoren selten eingesetzt aufgrund erheblicher Nebenwirkungen] [Die IFN werden zusammengefasst, da nach Angaben der Autoren Wirkmechanismus und Wirksamkeit vergleichbar sind.]</p> <p>Kontrollintervention Placebo oder andere MS Medikation</p> <p>Primäre Endpunkte Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12 Monaten</p>

	<p>Progression: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression</p> <p>Sicherheit</p> <p>Studientyp/Qualität</p> <p>RCTs (nur englisch-sprachig publizierte)/ Qualitätsbewertung nach Jadad, NICE, Cochrane und IQWiG</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>Bis 11/2012</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studien: K=27</p> <p>Relapse:</p> <p>BG-12 versus IFN: Rate Ratio 0.760 [95% CI: 0.639–0.904]</p> <p>BG-12 versus GA: RR 0.795 [95% CI: 0.668–0.947]</p> <p>BG-12 versus Teriflunomid 7mg: RR 0.769 [95% CI: 0.610–0.970]</p> <p>BG-12 versus Teriflunomid 14mg: RR 0.775 [95% CI: 0.614–0.979]</p> <p>BG-12 versus Placebo: RR 0.529 [95% CI: 0.451–0.620]</p> <p>BG-12 versus Fingolimod: RR 1.192 [95% CI: 0.974–1.460]</p> <p>BG-12 versus Natalizumab: RR 1.541 [95% CI: 1.234–1.924]</p> <p>Progression:</p> <p>BG-12 versus Placebo: Hazard Ratio 0.592 [95% CI: 0.421–0.833]</p> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen BG-12 und den anderen Medikamenten</p> <p>Sicherheit:</p> <p>The annual incidence rates of AEs indicate that BG-12 240 mg BID has a higher annual incidence rate for abdominal pain (5.14%), diarrhea (7.62%), and flushing (19.97%) when compared to at least one other agent. For the other nine AEs (injection site reactions, flu-like symptoms, headache, fatigue, depression, influenza, ALT increased, leukopenia, and lower respiratory tract infection [RTI]), at least one comparator had a higher annual incidence rate than BG-12 240 mg BID.</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>Based on indirect comparison, BG-12 offers an effective oral treatment option for patients with RRMS with an overall promising efficacy and safety profile compared to currently approved DMTs. Key limitations of the systematic review were the large heterogeneity in patients enrolled and the variability in the definition of outcomes in included trials.</i></p> <p>Studiensponsor ist Hersteller von BG-12</p>
--	---

<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Interferon beta-1a/1b, Natalizumab, Glatiramer acetate, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl fumarate und Alemtuzumab</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <p>Patienten mit RRMS (>=50% der Studienpopulation), >= 18 Jahre alt</p> <p>Intervention</p> <p>Natalizumab, Glatiramer acetate, Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl fumarate und Alemtuzumab</p> <p>Kontrollintervention</p> <p>Placebo oder andere MS Medikation</p> <p>Primäre Endpunkte</p> <p>Relapse: Anteil der Patienten mit erneuten oder verschlechterten neurologischen Symptomen nach 12 Monaten</p> <p>Progression: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression</p> <p>Sicherheit</p> <p>Studientyp/Qualität</p> <p>RCTs (nur englisch-sprachig publizierte)/ Qualitätsbewertung nach SIGN-50</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>Bis 10/2013</p>

3. Ergebnisdarstellung

K=27, N=16998

Direkte Vergleiche Relapse:

All treatments showed statistically significant reductions in ARR [annualized relapse rate] compared with placebo. Rate ratios ranged from 0.32 (natalizumab) to 0.81 (interferon beta-1a 30 mcg).

Among head-to-head comparisons, the three interferons showed no statistically significant differences compared with glatiramer acetate, although interferon beta-1a 44 mcg (rate ratio 0.76; 95% CI 0.59 to 0.98) and interferon beta-1b 250 mcg (rate ratio 0.69; 95% CI 0.54 to 0.87) resulted in statistically lower ARRs compared with interferon beta-1a 30 mcg.

Dimethyl fumarate resulted in statistically lower ARR than glatiramer acetate (rate ratio 0.76; 95% CI 0.62 to 0.93).

Alemtuzumab at either 12 mg (rate ratio 0.44; 0.34 to 0.55) or 24 mg (rate ratio 0.22; 95% CI 0.14 to 0.35) resulted in statistically lower ARR compared with interferon beta-1a 44 mcg.

Fingolimod resulted in statistically lower ARR compared with interferon beta-1a 30 mcg (rate ratio 0.49; 95% CI 0.38 to 0.63).

Netzwerk Metaanalyse Relapse:

Based on the results of the NMA, all treatments resulted in statistically lower ARR compared with placebo, except interferon beta-1a 60 mcg.

Alemtuzumab 24 mg (rate ratio 0.17; 95% CrI 0.10 to 0.26), alemtuzumab 12 mg (rate ratio 0.30; 95% CrI 0.25 to 0.37), and natalizumab (rate ratio 0.32; 95% CrI 0.26 to 0.38) had the highest activity of all treatments for the reduction of ARR.

Both doses of alemtuzumab (12 mg and 24 mg) resulted in statistically lower ARR compared with natalizumab. However, the difference between natalizumab and alemtuzumab 12 mg (rate ratio 1.04; 95% CrI 1.03 to 1.05) was small.

Treatments with the next highest level of activity included fingolimod 0.5 mg and dimethyl fumarate 240 mg, whose rate ratios (95% CrI) were 0.44 (0.37 to 0.53) and 0.50 (0.42 to 0.59), respectively, compared with placebo.

Both fingolimod and dimethyl fumarate had statistically lower ARR compared with glatiramer acetate, interferon beta-1a 30 mcg, interferon beta-1a 60 mcg, interferon beta-1a 22 mcg, interferon beta-

1a 44 mcg, interferon beta-1b 250 mcg, teriflunomide 7 mg, and teriflunomide 14 mg.

The rate ratio (95% CrI) for fingolimod versus dimethyl fumarate was 0.88 (0.87 to 0.89), in favour of fingolimod.

Teriflunomide, glatiramer acetate, and interferons (with the exception of interferon beta-1a 30 mcg and interferon beta-1a 60 mcg) appear to have similar efficacy, with rate ratios ranging from 0.67 to 0.71 compared with placebo.

Interferon beta-1a 30 mcg and interferon beta-1a 60 mcg had the lowest activity compared with placebo.

Direkter Vergleich Progression:

Based on direct pairwise meta-analysis, the proportion of patients with sustained disability progression was numerically lower for all active treatments compared with placebo, with relative risks ranging from 0.59 to 0.92; however, differences were not statistically significant for glatiramer acetate, interferon beta-1b 250 mcg, interferon beta-1a 22 mcg, and teriflunomide 7 mg.

Among the 13 direct pairwise head-to-head comparisons, there were statistically significant differences in favour of alemtuzumab (both 12 mg and 24 mg) compared with interferon beta-1a 44 mcg; relative risk (RR) (95% CI) of 0.59 (0.40 to 0.86) and 0.42 (0.21 to 0.84), respectively.

Interferon beta-1b 250 mcg had a statistically lower risk of disability progression compared with interferon beta-1a 30 mcg (RR 0.44; 95% CI 0.25 to 0.80).

There were no statistically significant differences between the other active comparisons.

Netzwerk Metaanalyse Progression:

Based on the NMA, the proportion of patients with sustained disability progression was numerically lower for all active treatments compared with placebo, with relative risks ranging from 0.49 for alemtuzumab 24 mg to 0.89 for interferon beta-1a 22 mcg.

However, statistical differences compared with placebo were observed only for alemtuzumab 24 mg (RR 0.49; 95% CrI 0.20 to 0.97), alemtuzumab 12 mg (RR 0.56; 95% CrI 0.32 to 0.87), dimethyl fumarate (RR 0.73; 95% CrI 0.53 to 0.97), and interferon beta-1b 250 mcg (RR 0.74; 95% CrI 0.50 to 0.97).

There were no marked differences among dimethyl fumarate, interferon beta-1b 250 mcg, fingolimod, glatiramer acetate, teriflunomide 14 mg, interferon beta-1a 44 mcg, and teriflunomide 7 mg.

	<p>Interferon beta-1a 22 mcg, interferon beta-1a 30 mcg, and interferon beta-1a 60 mcg were similar, with lowest activity among all treatments.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Of the two treatments that appear to have the greatest activity (based on the NMA), alemtuzumab was associated with a high incidence of thyroid disorders compared with interferon beta-1a (17% versus 4%), while there is concern regarding the association between natalizumab and the risk of PML.</p> <p>Other adverse events that were associated with alemtuzumab included fatigue, infection, and skin disorders, and those associated with natalizumab included infusion reactions, hypersensitivity, and skin disorders.</p> <p>It should be noted that older agents such as the interferons and glatiramer have the benefit of a longer post-market period.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>Results from the systematic review and NMA suggest that all active treatments produce statistically significant reductions in the ARR compared with no treatment.</i></p> <p><i>Specifically, compared with no treatment, reductions in the ARR are approximately 70% for natalizumab or alemtuzumab; 50% for fingolimod or dimethyl fumarate; and 30% for subcutaneous interferons, glatiramer acetate, or teriflunomide.</i></p> <p><i>Between-treatment differences were less apparent regarding the risk of sustained disability progression.</i></p>

Leitlinien

<p>Deutsche Gesellschaft für Neurologie/ Krankheitsbezogenes Kompe-</p>	<p>Patientenzielgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS
	<p>Methodik:</p>

<p>tenznetz Multiple Sklerose, 2012, Ergänzung 2014: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (AWMF-Register Nr. 030/050, Klasse: S2e)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • evidenzbasierte Leitlinie • kein formaler Prozess zur Formulierung/Graduierung der Empfehlungen <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematische Recherchen zu folgenden Themen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate 2. Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat 3. Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab 4. Unselektive Immunsuppressiva (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat) 5. Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper (Rituximab und weitere anti-B Zellantikörper, Alemtuzumab, Daclizumab) <p>Suchzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu 1: bis 10.07.2011 • Zu 2. Bis 31.07.2011 • Zu 3. Fingolimod bis 28.06.2011, Natalizumab bis 30.10.2011 • Zu 4. Azathioprin bis 30.04.2011 • Zu 5. bis 30.04.2011 <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Trefferzahlen für die Suchen angeben • Bewertung der externen Evidenz unklar, keine Angabe von LoE • Angaben zu (Patienten)relevanten Endpunkten fehlen
	<p>Relevante Inhalte (Hintergrundtexte):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direkte, große Vergleichsstudien von Beta-Interferonen und Glatirameracetat bei schubförmiger MS liegen vor. • Sowohl im Vergleich von IFN-β1b (250 µg vs. 500 µg) vs. 20 mg Glatirameracetat (BEYOND) als auch bei der Head-to-Head-Studie REGARD mit IFN-β1a 3 × 44 µg s.c. vs. 20 mg Glatirameracetat s.c. ergaben sich im primären Studienendpunkt (Zeitraum bis zum Auftreten des nächsten Schubes) keine Unterschiede (Mikol et al. 2008, O'Connor et al. 2009). • Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke 0. • Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten spezifischer auf das jeweils andere Basistherapeutikum reagieren. • In der bislang einzigen publizierten kontrollierten Studie waren 334 RRMS-Patienten eingeschlossen, die über 3 Jahre 1:1:1 randomisiert entweder IFN-β (44 mg IFN-β 1a s.c., 3 × wöchentlich), 12 mg oder 24 mg Alemtuzumab (jeweils über 5 Tage, d.h. kumulative Dosis 60 mg/Jahr oder 120 mg/Jahr) erhielten (CAMMS223-Trial-Investigators 2008). • In den primären Endpunkten ("time to sustained accumulation of disability and the rate of relapse" - Anm.d.Red. in der Leitlinie

	<p>nicht beschrieben) war Alemtuzumab der IFN-β-Therapie deutlich überlegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Alemtuzumab-Dosierungen verzeichnet. Alemtuzumab reduzierte die Schubrate um 74 % und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression um 71 % im Vergleich zu IFN-β (Coles et al. 2011). • Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 3 Patienten unter Alemtuzumab eine Immunthrombozytopenie entwickelten, wobei ein Fall fatal verlief. <p>Relevante Inhalte (Clinical Pathway – Verlaufsmodifizierende Therapie: Schubförmige Verlaufsform):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Interferon-beta-Präparat oder Glatirameracetat ® (A) • Bei anderen Autoimmunerkrankungen, Kontraindikationen oder Ablehnung regelmäßiger Injektion: <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprin - Intravenöse Immunglobuline nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal • Bei rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender MS: <ul style="list-style-type: none"> - Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab (Ausnahmeindikation, obwohl offiziell zugelassen) • Bei schweren lokalen Nebenwirkungen an der Haut nach Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Umstellung auf i.m. Präparat (0) - Weitere Möglichkeiten (0): Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod • Bei anhaltender oder zunehmender Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv →Wechsel des Therapiekonzepts (A) - Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B)
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
#2	relapse* or relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	ms or (multiple next scleros*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#2 and #3
#5	#1 or #4
#6	#5 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis, relapsing remitting[MeSH Terms]
#2	(relapse*[Title/Abstract]) OR relapsing[Title/Abstract]
#3	(ms[Title/Abstract]) OR multiple scleros*[Title/Abstract]
#4	(#2) AND #3
#5	(#1) OR #4
#6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#7	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR metaanaly*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#8	(#5) AND #7
#9	(#6) OR #8
#10	(#9) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/06/13"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 13.06.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	multiple sclerosis[MeSH Terms]
#2	multiple scleros*[Title]
#3	(#1) OR #2
#4	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#5	(#3) AND #4
#6	(#5) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/06/13"[PDAT])

Literatur:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis, CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b. Ottawa: CADTH, 2013. http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf, Zugriff am 13.06.2014.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, S2e, AWMF-Register Nr. 030/050, Stand: Januar 2012, Ergänzung April 2014. Berlin: DGN, 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-06.pdf, Zugriff am 12.06.2014.

Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6): CD008933.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid, Stand: März 2014. Berlin: GBA, 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1949/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_BAnz.pdf, Zugriff am 12.06.2014.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Fingolimod. Berlin: GBA, 2012. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf, Zugriff am 18.10.2013.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. Berlin: GBA, 2008. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-740/2008-10-16-AMR4-Natalizumab_TrG.pdf, Zugriff am 18.10.2013.

Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, Siddiqui MK, Taneja A, Deniz B. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin 2014; 30 (4): 613-27.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A11-23. IQWiG-Berichte Nr. 113. Köln: IQWiG, 2012. https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, IQWiG-Berichte Nr. 202, Auftrag A13-38, Version 1.0, Stand: Dezember 2013. Köln: IQWiG, 2013. https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 12.06.2014.

3. Addendum des IQWiG

Addendum vom 25.09.2014



IQWiG-Berichte – Nr. 244

Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat)

Addendum

Auftrag: A14-33
Version: 1.0
Stand: 25.09.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A14-14 (Dimethylfumarat)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-33

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Corinna Kiefer

Schlagwörter: Dimethylfumarat, Multiple Sklerose - Schubförmige, Nutzenbewertung

Keywords: Dimethyl Fumarate, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	2
2.2 Inhaltliche Vollständigkeit des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und IFN β-1a.....	2
2.3 Eignung der vorgelegten statistischen Modelle der Netzwerk Meta-Analyse	3
2.4 Überprüfung der Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz.....	5
2.4.1 Ähnlichkeitsannahme	5
2.4.2 Homogenitätsannahme	6
2.4.3 Konsistenzannahme.....	7
2.5 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
i. m.	intramuskulär
IFN β -1a	Interferon beta-1a
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-14 (Nutzenbewertung von Dimethylfumarat [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Dimethylfumarat wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.08.2014 sowie in der mündlichen Anhörung am 08.09.2014 ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2]. Dabei handelt es sich um weitere Auswertungen zum indirekten Vergleich von Dimethylfumarat und Interferon beta-1a (INF β -1a).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Dabei sollten die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pU eingereichten Auswertungen der indirekte Vergleich Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Der im Dossier des pU vom 28.04.2014 vorgelegte indirekte Vergleich war für Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber dem vom pU aus den vom G-BA festgelegten alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapien ausgewählten IFN β -1a aus folgenden Gründen ungeeignet (für eine detaillierte Begründung siehe Dossierbewertung [1]):

- Der indirekte Vergleich war wegen der Einschränkung auf die subkutan anzuwendende Darreichungsform von IFN β -1a inhaltlich unvollständig.
- Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse war nicht geeignet.
- Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus waren die eingeschlossenen Studien nicht ausreichend ähnlich.

In seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung adressiert der pU diese 3 Gründe mit folgenden zusätzlichen Unterlagen:

- Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a 30 μ g, i.m. sowie gegenüber der gepoolten Analyse der Darreichungsformen von IFN β -1a (30 μ g, i.m. und 44 μ g, s.c.).
- Ergänzende Analysen zum indirekten Vergleich mit zusätzlichen Analysen zum statistischen Modell der Netzwerk Meta-Analyse sowie zur Untersuchung der Homogenität, Konsistenz und Ähnlichkeit der Studien im Netzwerk.

Die folgenden Abschnitte bewerten die neu vorgelegten Unterlagen unter der Fragestellung, ob aus dem indirekten Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β -1a Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat möglich sind.

2.2 Inhaltliche Vollständigkeit des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und IFN β -1a

Im Dossier vom 28.04.2014 präsentierte der pU in seinem indirekten Vergleich ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif). Er berücksichtigte die zweite verfügbare Darreichungsform IFN β -1a, 30 μ g i. m. (Avonex) nicht und bildete damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β -1a) nur teilweise ab. Der vorgelegte indirekte Vergleich war damit inhaltlich unvollständig.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU zwar einen indirekten Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber einem vollständigen Studienpool von IFN β -1a (beide Darreichungsformen) vor, dieser ist aber weiterhin ungeeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a zu machen. Dafür gibt es folgende Gründe:

- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat und „der gepoolten Analyse der IFN β -1a“ sind nicht verwendbar, da der pU zur Berechnung weiterhin das bereits im Dossier verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse einsetzt. Wie bereits in der Dossierbewertung detailliert begründet, ist dieses Modell nicht adäquat [1]. Des Weiteren wird für die Ergebnisse aus der gepoolten Analyse der IFN β -1a keine Untersuchung der grundlegenden Annahmen der Netzwerk Meta-Analyse durchgeführt, diese liegt lediglich für die Netzwerke aus dem Dossier vor, in denen IFN β -1a 44 μ g s. c. und IFN β -1a 30 μ g i. m. getrennt eingehen.
- Der indirekte Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) berücksichtigt nicht alle verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte. Der pU begründet das für einen Teil der Endpunkte damit, dass keine diesbezüglichen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a 30 μ g i. m. in den eingeschlossenen Studienpublikationen vorlägen. Diese Begründung ist nicht für alle genannten Endpunkte nachvollziehbar, da dem pU als Sponsor der Studie MSCRG mit IFN β -1a 30 μ g i. m. der Studienbericht dieser Studie vorliegt, der z. B. Ergebnisse zu einzelnen relevanten unerwünschten Ereignissen (UE) enthält. Darüber hinaus legt der pU ohne Begründung keine Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) vor. Auch für diesen Endpunkt stehen Ergebnisse im Studienbericht der Studie MSCRG zur Verfügung.
- Die innerhalb des indirekten Vergleichs von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) vorgelegte Analyse der Todesfälle ist unvollständig, weil sie die ebenfalls im Studienbericht zur Studie MSCRG vorhandene Information zu Todesfällen (1 Todesfall unter IFN β -1a) nicht berücksichtigt.

2.3 Eignung der vorgelegten statistischen Modelle der Netzwerk Meta-Analyse

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zum statistischen Modell“ ein [2]. Er präsentiert vergleichend die Ergebnisse seines bereits im Dossier eingereichten statistischen Modells der Netzwerk Meta-Analyse mit den Ergebnissen eines neuen Netzwerk Meta-Analyse Modells, die für die meisten Endpunkte ebenfalls lediglich den Vergleich von Dimethylfumarat und IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) betrachten. Zusätzlich stellt der pU 2 Maße für die jeweilige Güte der Modellanpassung dar. Er gibt an, dass es sich bei dem neuen Modell um eine vom IQWiG angeregte Auswertung handele. Da beide Modelle einen statistisch signifikanten Vorteil von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a 44 μ g s. c. in der Schubrate zeigten und zudem die Maße für die Güte der Modellanpassung eine bessere Modellanpassung für das bereits im Dossier verwendete Modell zeige, sieht der pU seine im Dossier vom 28.04.2014 eingereichten Ergebnisse als bestätigt an.

Da der pU in dieser Analyse für die meisten Endpunkte erneut Dimethylfumarat lediglich mit IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) vergleicht und nicht mit beiden Darreichungsformen von IFN β -1a, ist auch dieser indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, Aussagen

zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) zu machen.

Den Ausführungen des pU wird darüber hinaus in weiteren Punkten nicht gefolgt. Das im Dossier verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist, wie bereits in der Dossierbewertung ausführlich begründet wurde, nicht geeignet [1]. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die mögliche Unterschätzung des Standardfehlers bis hin zu kleineren Werten als bei einem Modell mit festen Effekten [3]. Der pU gibt in seiner Stellungnahme zwar an, dass es sich bei dem von ihm im Dossier verwendeten statistischen Modell um ein in der internationalen Literatur gut beschriebenes Modell handle, er benennt dazu aber selbst keine spezifischen Quellen. Die Verweise des pU beziehen sich lediglich auf allgemeine Publikationen zu indirekten Vergleichen. Die Kritik an dem vom pU im Dossier verwendeten Modell bezog sich aber nicht auf Netzwerk Meta-Analyse Modelle im Allgemeinen, sondern speziell auf die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt.

In seiner Stellungnahme reicht der pU außerdem Ergebnisse basierend auf einem neu angepassten Netzwerk Meta-Analyse Modell ein. Hierzu gibt er an, dass es sich um eine vom IQWiG angeregte Auswertung handle. Dies ist so nicht richtig, da in der Dossierbewertung nicht auf ein spezielles Modell hingewiesen wird. Es wird lediglich dargestellt, dass eine Modellierung der Studie als zufälliger Effekt nicht adäquat ist und auf eine Publikation [4] verwiesen, in welcher betont wird, dass die Behandlungseffekte innerhalb der Studien, also die Interaktionen zwischen Behandlung und Studie, als zufälliger Effekt modelliert werden sollen.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der revidierten Netzwerk Meta-Analyse sind ebenfalls nicht geeignet, den Zusatznutzen von Dimethylfumarat zu untersuchen. Obwohl der pU in seiner Stellungnahme angibt, in dem neuen Modell sowohl die Haupteffekte Behandlung und Studie als feste Effekte als auch die Interaktion zwischen diesen beiden Haupteffekten als zufälligen Effekt in das Modell aufgenommen zu haben, geht aus dem zugehörigen Programmcode hervor, dass dies nicht der Fall ist. Gemäß Programmcode nimmt der pU zwar eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Studie als zufälligen Effekt in das Modell auf, lässt aber den Haupteffekt der Studie vollkommen aus dem Modell heraus. Die neu eingereichten Ergebnisse aus der Stellungnahme basieren demnach auf einem Modell mit der Behandlung als festem Effekt und der Interaktion der Behandlung und der Studie als zufälligem Effekt. Der Haupteffekt der Studie fehlt im Modell. Das ist nicht adäquat, da somit diesem Modell die Annahme zugrunde liegt, dass die durchschnittlichen Ereigniswahrscheinlichkeiten in allen Studien gleich sind. Damit adressiert der pU die Kritik der Dossierbewertung an seinem im Dossier eingereichten statistischen Modell der Netzwerk Meta-Analyse auch mit den nachgereichten Analysen nicht adäquat, sodass die Ergebnisse nicht herangezogen werden können. Vielmehr hätte der pU auf eine etablierte Methode zur Berechnung von Netzwerk Meta-Analysen zurückgreifen können wie beispielsweise die von ihm selbst zitierte Bayes'sche Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse [5] oder das für die Software R [6] frei verfügbare Programmpaket netmeta [7], welches auf

graphentheoretischen Methoden basiert [8]. In der mehrfach innerhalb der Dossierbewertung zitierten Publikation von Jones 2011 [4] wird ein Netzwerk Meta-Analyse Modell mit symmetrischen Restriktionen empfohlen und ein SAS-Programmcode angegeben, welcher ebenfalls hätte verwendet werden können.

Des Weiteren führt der pU an, dass sein ursprünglich im Dossier eingereichtes Netzwerk Meta-Analyse Modell eine bessere Güte der Modellanpassung habe als das für die Stellungnahme neu gerechnete Modell. Dieses Argument ist nicht relevant, da die Modellgüte verschiedener Modelle nur innerhalb der Menge der inhaltlich angemessenen Modelle verglichen werden kann. Eine bessere Güte der Modellanpassung allein ist für die Wahl eines Modells nicht ausreichend. Dieses Vorgehen wurde auch nicht, wie vom pU angegeben, vom IQWiG oder in der Publikation von Jones 2011 [4] empfohlen.

Weiterhin wurde exemplarisch die Dateneingabe in das revidierte Netzwerk Meta-Analyse Modell für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schub nach 24 Monaten“ überprüft. Hierbei wurden leichte Inkonsistenzen zwischen den im Dossier in Modul 4 angegebenen Ergebnissen der Einzelstudien und den tatsächlich in das Modell eingeflossenen Daten entdeckt. Angaben zu diesen Unterschieden finden sich weder im Dossier noch in der Stellungnahme, daher bleibt unklar, ob dies beispielsweise durch unterschiedliche herangezogene Populationen (z.B. randomisierte und ausgewertete Patienten) begründet ist.

2.4 Überprüfung der Annahmen von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme weitere Analysen ein, um die Kritik in der Dossierbewertung an der Untersuchung der grundlegenden Annahmen der Netzwerk Meta-Analyse zu adressieren. Diese neuen Analysen können allerdings nicht herangezogen werden, da diese nicht für die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen, sondern lediglich für die Netzwerke, in denen IFN β -1a 44 μ g s.c. und IFN β -1a 30 μ g i.m. getrennt eingehen. Abgesehen von diesem primären Grund, liegen für alle Analysen noch weitere Gründe vor, warum diese nicht verwendet werden können. Auf diese wird im Folgenden näher eingegangen.

2.4.1 Ähnlichkeitsannahme

Auf der Grundlage von Studienergebnissen in den Placeboarmen sowie auf Basis von Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien ergab die Dossierbewertung, dass nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ausgegangen werden kann [1]. Der pU adressiert dieses Ergebnis in der Stellungnahme mit Analysen zur Ähnlichkeitsannahme.

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Ähnlichkeit“. Hierzu stellt er zum einen die Ergebnisse aus verschiedenen unifaktoriellen und multifaktoriellen Analysen dar, mit dem Ziel Kovariablen mit statistisch signifikantem Einfluss zu identifizieren. Zum anderen berichtet er die Effektschätzungen für die paarweisen

Vergleiche mit Dimethylfumarat nach Adjustierung für bestimmte Kovariablen. Die Ergebnisse liegen allerdings nur auf Basis des Netzwerk Meta-Analyse Modells vor, welches ursprünglich im Dossier eingereicht wurde. Wie in der Dossierbewertung bereits erläutert wurde, stellt dieses kein adäquates statistisches Modell dar [1].

Unabhängig von den oben genannten Gründen wären die eingereichten Analysen ohnehin nur eingeschränkt verwendbar. Primär sollte die Beurteilung der Ähnlichkeit anhand inhaltlicher Kriterien erfolgen. Die Ergebnisse von Kovariablenanalysen, wie sie der pU vornimmt, hängen maßgeblich von der Auswahl der Kovariablen ab und unterliegen damit einer inhaltlichen Vorauswahl, die zu begründen ist. Allerdings könnte die Untersuchung des Einflusses von bestimmten Kovariablen auf die Effektschätzungen in bestimmten Situationen herangezogen werden (beispielsweise als Sensitivitätsanalyse).

Darüber hinaus existieren weitere Gründe dafür, dass die Analysen in der vorliegenden Form nicht geeignet sind:

- Die Analysen werden lediglich selektiv für 2 Endpunkte dargestellt (Jährliche Schubrate und Behinderungsprogression nach 3 Monaten).
- Auch die Auswahl der Modelle (unifaktoriell oder multifaktoriell) und der untersuchten Kovariablen wird in den eingereichten Unterlagen nicht begründet. Die Auswahl der Kovariablen ist nicht nachvollziehbar. So berücksichtigt der pU z. B. die Vorbehandlung der Patienten nicht als Kovariable, obwohl er im Dossier eine Interaktion für den Vergleich von Dimethylfumarat mit Placebo und damit eine potenzielle Effektmodifikation durch die Vorbehandlung identifiziert. Zudem erfolgte die Auswahl der Modelle und Kovariablen nicht für alle Analysen einheitlich und somit selektiv.
- Es ist an keiner Stelle der Stellungnahme eine genaue Beschreibung der den Ergebnissen zugrunde liegenden statistischen Modelle zu finden, sodass unklar bleibt, was genau hier dargestellt wird.

2.4.2 Homogenitätsannahme

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Homogenität“. Zur Untersuchung der Homogenitätsannahme zieht er die I^2 -Statistik heran und gibt an, bei Werten ≥ 60 % von Heterogenität zwischen den Studienergebnissen auszugehen. Im Fall von paarweisen Vergleichen mit Heterogenität führt der pU Sensitivitätsanalysen durch, indem einzelne Studien aufgrund methodischer oder inhaltlicher Aspekte ausgeschlossen werden und die Robustheit der Ergebnisse der MTC Meta-Analyse überprüft wird. Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem Schub nach 24 Monaten“ findet er allerdings einen Wert der I^2 -Statistik von 60,1 %, was er selbst als moderate Heterogenität bezeichnet. Hier führt er entgegen seiner eigenen Methodik keine Sensitivitätsanalyse durch.

Der pU liefert keine Begründung für seine Wahl der I^2 -Statistik und der zugehörigen Grenze von 60 %. In der Regel verwendet das IQWiG bei wenigen Studien einen Heterogenitätstest basierend auf der Q-Statistik und geht von bedeutsamer Heterogenität aus, wenn der p-Wert unter 0,2 liegt. Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs der beiden Statistiken, würde ein p-Wert von 0,2 Grenzwerten für die I^2 -Statistik von 40 % – 50 % entsprechen. Demzufolge ist es möglich, dass der pU in seinen Ergebnissen seltener Heterogenität aufdeckt. Des Weiteren führt die fehlende Sensitivitätsanalyse bei einem I^2 -Wert von 60,1 % zu einer Erhöhung der Ergebnisunsicherheit. Da die Kriterien allerdings nicht sehr stark voneinander abweichen, ist das Vorgehen des pU in diesem konkreten Punkt nicht gänzlich inadäquat, sondern führt zu einer erhöhten Ergebnisunsicherheit.

Ob die Untersuchung der Homogenitätsannahme vollständig für alle möglichen paarweisen Vergleiche mit mindestens 2 Studien und alle Endpunkte erfolgte, wurde aufgrund der weiteren relevanten Mängel nicht überprüft.

2.4.3 Konsistenzannahme

Der pU präsentiert in Anhang II seiner Stellungnahme „Zusätzliche Analysen zur Konsistenz“. Hierzu vergleicht er die Schätzungen aus allen vorliegenden direkten Vergleichen mit den entsprechenden Schätzungen unter ausschließlicher Verwendung von indirekter Evidenz mit Hilfe eines statistischen Tests bei einem Signifikanzniveau von 5 %.

Diesem methodischen Vorgehen wird weitestgehend gefolgt. In seiner Stellungnahme gibt der pU allerdings an, dass in seinen Ergebnissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den direkten und den indirekten Schätzungen auftreten würden. Diese Angabe ist nicht richtig, da sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Schub nach 24 Monaten“ für 2 paarweise Vergleiche (IFN β -1a 44 μ g s.c. vs. Placebo und IFN β -1a 30 μ g i.m. vs. Placebo) die direkten und die indirekten Schätzungen statistisch signifikant unterscheiden. Diese Inkonsistenzen hätten adressiert werden müssen.

Für die Untersuchung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber IFN β -1a (beide Darreichungsformen) können die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht verwendet werden, da als Netzwerk Meta-Analyse Modell das ursprünglich im Dossier eingereichte Modell verwendet wurde. Wie in der Dossierbewertung bereits erläutert ist dieses statistische Modell nicht adäquat [1].

Ob die Untersuchung der Konsistenzannahme vollständig für alle möglichen paarweisen Vergleiche mit direkter Evidenz und alle Endpunkte erfolgte, wurde aufgrund der weiteren relevanten Mängel nicht überprüft.

2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Unterlagen nicht geeignet, unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier aus dem indirekten Vergleich von

Dimethylfumarat und IFN β -1a Aussagen zum Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu machen. Dies hat folgende Gründe:

- Für die Netzwerk Meta-Analyse zum Vergleich von Dimethylfumarat mit der IFN β -1a in seiner Gesamtheit (beide Darreichungsformen) verwendet der pU das bereits in der Dossierbewertung als ungeeignet beschriebene statistische Modell. Darüber hinaus berichtet diese Analyse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte.
- Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen mit geänderten statistischen Modellen vergleichen mit Ausnahme eines Endpunkts Dimethylfumarat getrennt mit den beiden Darreichungsformen von IFN β -1a und sind deshalb nicht geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit zu machen. Darüber hinaus entspricht der vom pU eingereichte Programmcode für diese Netzwerk Meta-Analysen nicht der Beschreibung des statistischen Modells durch den pU. Vielmehr zeigt der Programmcode, dass ein ungeeignetes statistisches Modell verwendet wurde.
- Die Untersuchungen der grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen (Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme, Konsistenzannahme) sind nicht vollständig. Insbesondere sind die Unterlagen zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme nicht geeignet, die aus der Dossierbewertung bestehenden Zweifel an der Ähnlichkeitsannahme zu entkräften.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dimethylfumarat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 23.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 231). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-14_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Biogen Idec. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 231: Dimethylfumarat; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-14. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Senn S. A note regarding 'random effects'. *Stat Med* 2014; 33(16): 2876-2877.
4. Jones B, Roger J, Lane PW, Lawton A, Fletcher C, Cappelleri JC et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat* 2011; 10(6): 523-531.
5. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.
6. R Foundation for Statistical Computing. The R Project for Statistical Computing [online]. [Zugriff: 24.09.2014]. URL: <http://www.r-project.org/index.html>.
7. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, König J. Netmeta: network meta-analysis with R; version 0.6-0 [online]. [Zugriff: 24.09.2014]. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=netmeta>.
8. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324.