

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Biogen Idec GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(E)DSS	(Expanded) Disability Status Scale
µg	Mikrogramm
ARRR	Annualized Relapse Rate Ratio
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bspw.	beispielsweise
CONFIRM	COmparator and aN Oral Fumarate In RRMS
DDD	Defined Daily Doses
DEFINE	Determination of the Efficacy and safety of oral Fumarate IN rElapsing-remitting MS
DMF	Dimethylfumarat
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
ggü.	gegenüber
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	in der Regel
i.m.	intramuskulär
IFN β	Interferon β
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
NQO1	NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR	Rate Ratio / Relatives Risiko / Risk Ratio wie angegeben
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis / schubförmig remittierende Multiple Sklerose
s.c.	subkutan
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch
UE	unerwünschtes Ereignis
v.a.	vor allem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
VAS	Visuelle Analogskala
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec GmbH
Anschrift:	Biogen Idec GmbH Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	<ul style="list-style-type: none"> • Sarita Noémi Patel • Erika Kunz*
Position:	<ul style="list-style-type: none"> • Director Market Access • Manager Market Access
Adresse:	Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning
Telefon:	<ul style="list-style-type: none"> • +49 (0) 89 - 99 617 - 265 • +49 (0) 89 - 99 617 - 168
Fax:	+49 (0) 89 - 99 617 - 199
E-Mail:	<ul style="list-style-type: none"> • sarita.noemi.patel@biogenidec.com • erika.kunz@biogenidec.com

*stellvertretende Kontaktperson

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec Ltd
Anschrift:	Innovation House 70 Norden Road Maidenhead Berkshire SL6 4AY United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dimethylfumarat (DMF)
Handelsname:	Tecfidera®
ATC-Code:	N07XX09

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tecfidera® (Dimethylfumarat, DMF) ist ein neues, orales, krankheitsmodifizierendes Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

Der Wirkmechanismus von DMF unterscheidet sich nach derzeitigem Stand der Kenntnisse von den anderen derzeit verfügbaren MS-Medikamenten. Der Mechanismus, durch den DMF die therapeutische Wirkung bei Multipler Sklerose (MS) ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische DMF-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt werden. Es wurde nachgewiesen, dass DMF Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert (z. B. NAD(P)H-Dehydrogenase, Quinon 1; [NQO1]).

Die derzeit etablierten Firstlinetherapeutika Interferon β (IFN β) und Glatirameracetat (GA) sind im Wesentlichen gegen die entzündlichen Komponenten der Erkrankung gerichtet. Der genaue Wirkmechanismus von IFN β und GA ist aber bis heute nicht vollständig geklärt und wird weiterhin untersucht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	30.01.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit RRMS	▪ Interferon beta-1a, 44 µg, subkutan (s.c.) (Rebif [®] 44 µg)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Wirkstoffklassen IFN β (1a oder 1b) oder GA als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für DMF fest und überließ es dem pharmazeutischen Unternehmer, „unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen unter den Fertigarzneimitteln der Wirkstoffe Glatirameracetat oder beta-Interferon (1a oder 1b) frei zu wählen“. Für DMF wurde daher IFN β -1a, 44 µg, s.c. als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

Die Zulassungsstudien zu DMF sind nicht konzipiert worden für einen direkten Head-to-Head Vergleich. In der DEFINE-Studie wurde DMF in zwei Dosierungen versus Placebo untersucht. In der CONFIRM-Studie gab es zusätzlich zu DMF und Placebo einen weiteren Studienarm, GA. Dieser wurde als Referenzarm mitgeführt und Patient und Behandler waren nicht verblindet. Die Studie war nicht darauf ausgelegt und konzipiert, Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von DMF vs. GA zu prüfen und ermöglicht dadurch keinen direkten und präspezifizierten Vergleich.

Der Zusatznutzen von DMF wird in diesem Dossier anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Dazu wurde eine Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Netzwerk-Meta-Analyse berücksichtigt die gesamte verfügbare Evidenz aus den Studien in der Indikation, aus der ein robuster Hinweis auf einen Zusatznutzen ermittelt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden kann.. Der G-BA hat kein konkretes Präparat als ZVT bestimmt und die Wahl des konkreten Arzneimittels dem pU überlassen. Aufgrund der guten und breiten Evidenzlage wird IFN β -1a, 44 μ g, s.c. als ZVT gewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen (Tabelle 1-A) basieren auf der Meta-Analyse der zwei DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 für DMF vs. Placebo.

Die Ergebnisse für DMF vs. IFN β -1a, 44 μ g (Tabelle 1-A) stammen aus einem adjustiertem Vergleich, nämlich einer Mixed-Treatment-Comparison-Analyse (MTC), die neben den zwei o.g. DMF-Studien weitere zwölf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu IFN β und GA einschließt. Da als zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g gewählt wurde, werden in diesem Dossier nur die Ergebnisse von DMF vs. IFN β -1a 44 μ g, s.c dargestellt.

Tabelle 1-A Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Medizinischer Nutzen (Meta-Analyse)	Zusatznutzen (MTC)
	Schätzer Gesamteffekt [95 %-KI] für DMF vs. Placebo; p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI] für DMF vs. IFN β -1a, 44 μ g; p-Wert
Schubbezogene Endpunkte		
Anteil Patienten mit Schüben	HR: 0,57 [0,43-0,72]; p<0,001	RR: 0,79 [0,65-0,97]; p<0,05
Jährliche Schubrate	RR: 0,51 [0,41-0,60]; p<0,001	ARRR: 0,80 [0,65-0,97]; p<0,05
Steroidbehandelte Schübe	RR: 0,51 [0,41-0,62]; p<0,001	ARRR: 0,88 [0,54-1,43]; p>0,05
Behinderungsprogression		
Behinderungsprogression mittels EDSS (12 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,67 [0,49-0,85]; p<0,001	RR: 0,91 [0,49-1,69]; p>0,05
Behinderungsprogression mittels EDSS (24 Wochen-Bestätigung)	HR: 0,70 [0,47-0,93]; p<0,001	RR: 0,66 [0,19-2,34]; p>0,05
Behinderungsprogression mittels MSFC - 25-Foot Walk Z-Score	Hedges' g: 0,13 [0,03-0,23]; p=0,011	-
Behinderungsprogression mittels MSFC - 9 HPT Z-Score	Hedges' g: 0,07 [-0,03-0,17]; p=0,194	-
Behinderungsprogression mittels MSFC - PASAT 3 Z-Score	Hedges' g: 0,09 [-0,02-0,19]; p=0,100	-
Behinderungsprogression mittels MSFC - MSFC Composite Score	Hedges' g: 0,17 [0,04-0,29]; p=0,010	-
MS-bezogene Hospitalisierungen	RR: 0,66 [0,43-0,89]; p<0,001	-
Gesundheitsbezogene LQ		
LQ mittels SF-36 - „körperliche Gesundheit“	Hedges' g: 0,21 [0,10-0,31]; p<0,001	-
LQ mittels SF-36 - „psychische Gesundheit“	Hedges' g: 0,03 [-0,01-0,20]; p<0,069	-
LQ mittels EQ-5D - EQ-5D-Index	Hedges' g: 0,05 [-0,05-0,15]; p=0,342	-
LQ mittels EQ-5D - VAS	Ergebnisse der Einzelstudien 109MS301: <ul style="list-style-type: none"> Hedges' g: 0,24 [-0,10-0,37] p=0,0008 109MS302: <ul style="list-style-type: none"> Hedges' g: 0,04 [-0,11-0,19] p=0,1783 	-
LQ mittels VAS	Hedges' g: 0,17 [0,07-0,27]; p<0,001	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Medizinischer Nutzen (Meta-Analyse)	Zusatznutzen (MTC)
	Schätzer Gesamteffekt [95 %-KI] für DMF vs. Placebo; p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI] für DMF vs. IFN β -1a, 44 μ g; p-Wert
Mortalität		
Gesamtrate Todesfälle	RR: 1,00 [0,10-9,62]; p=0,998	RR: 0,36 [0,05-2,65]; p>0,05
Nebenwirkungen		
Gesamtrate UE	RR: 1,02 [1,00-1,04]; p=0,113	-
Schwerwiegende UE	RR: 0,82 [0,67-1,01]; p=0,058	RR: 1,09 [0,03-39,85]; p>0,05
Therapieabbrüche aufgrund UE	RR: 1,17 [0,91-1,52]; p=0,222	RR: 0,89 [0,41-1,93]; p>0,05
Infektionen	RR: 1,04 [0,93-1,15]; p=0,509	-
Grippeähnliche Symptome	RR: 1,10 [0,23-5,37]; p=0,904	RR: 0,53 [0,19-1,48]; p>0,05
Flush	RR: 8,00 [5,65-11,32]; p<0,001	-
Gastrointestinale Ereignisse	RR: 1,27 [1,13-1,43]; p<0,001	-.
-: nicht durchgeführt; ARRR: Annualized Relapse Rate Ratio; LQ: Lebensqualität; HR: Hazard Ratio; RR: Rate Ratio / Relatives Risiko für UE der Meta-Analyse / Risk Ratio für MTC; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Der Anteil an Patienten mit Schüben und die jährliche Schubrate werden mit DMF signifikant um ca. 20 % vs. IFN β -1a, 44 μ g reduziert. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich im MTC kein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF. In den RCT traten gastrointestinale Ereignisse und Flush unter DMF häufiger auf als unter Placebo. Bei grippeähnlichen Symptomen ist in der Behandlungsrealität von einer deutlich geringeren Häufigkeit unter DMF (etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen. Außerdem entfallen aufgrund der oralen Applikation von DMF die Reaktionen an der Injektionsstelle. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich damit ein Zusatznutzen für DMF.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit RRMS	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die DMF-Zulassungsstudien 109MS301 und 109MS302 sowie die für den adjustierten indirekten Vergleich (MTC) herangezogenen Studien sind RCT. Dies entspricht gemäß Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe I.

Die in dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft wird für alle Endpunkte als hoch angesehen, da die verwendeten Studien ein niedriges Verzerrungspotential aufweisen.

Aufgrund des MTC für den Zusatznutzennachweis wird von einer geringeren Aussagekraft als bei direkten Vergleichsstudien ausgegangen. Somit liegt für die signifikanten Ergebnisse zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels ein Hinweis für einen Zusatznutzen für den jeweiligen Endpunkt vor.

Ein Vergleich der Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien mit deutschen MS-Registerdaten hat gezeigt, dass die Patienten bzgl. ihrer Altersverteilung, Geschlechterverteilung und Krankheitsschwere als vergleichbar einschätzbar sind. Die untersuchten Dosierungen aus den verwendeten Studien entsprechen den in Deutschland zugelassenen Dosierungen. Die Operationalisierungen der Endpunkte (z. B. von Schüben oder Behinderungsprogression mittels EDSS-Änderung) entsprechen den in Deutschland üblichen.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit anzunehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber der ZVT werden wie folgt bewertet:

MS ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Der MS liegt eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschicht der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde, die von einer axonalen Destruktion begleitet wird. Bei jungen Erwachsenen stellt sie die häufigste chronische neurologische Erkrankung dar, die meist zu einer bleibenden Behinderung führt.

Bei jedem Schub besteht das Risiko einer inkompletten Rückbildung der Symptomatik und damit einer Zunahme der Behinderung. Bei etwa der Hälfte der Patienten bilden sich die Symptome nur unvollständig wieder zurück, bei jedem dritten Patienten kommt es nach einem Schub zu einer Behinderungsprogression um mindestens 1 Punkt auf der EDSS-Skala. Eine hohe Schubanzahl in den ersten Jahren nach MS-Diagnose korreliert mit einer beschleunigten Progression der Behinderung. Das Risiko nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren den EDSS-Wert von 6 zu erreichen, verdoppelt sich bei Patienten mit 2–4 Schüben in den ersten 2 Jahren, bei ≥ 5 frühen Schüben ist es etwa vervierfacht.

Daher gilt, je früher Häufigkeit und Schwere von Schüben effektiv reduziert werden, desto positiver kann der Krankheitsverlauf langfristig beeinflusst werden.

Laut MTC führt eine Therapie mit DMF zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Schübe im Vergleich zur Standardfirstlinetherapie IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Der Anteil der Patienten mit Schüben und die jährliche Schubrate werden um ca. 20 % reduziert. Dies ist klinisch relevant und stellt eine bedeutsame therapeutische Verbesserung dar, da Schübe die Morbidität des Patienten akut erhöhen und häufig zu einer Behinderungsprogression führen.

Im MTC sind die spezifischen Nebenwirkungen von DMF, gastrointestinale Ereignisse und Flush, nicht analysierbar, da keine Daten für die ZVT vorliegen. Die Inzidenz von Flush war im ersten Monat der Studie am höchsten (27 % (DMF BID) vs. 4 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung bereits im zweiten (5 % vs. <1 %) und dritten (≤ 3 % vs. <1 %) Monat wesentlich zurück. Die Inzidenz der gastrointestinalen Ereignisse war am höchsten im ersten Monat der Behandlung (22 % (DMF BID) vs. 13 % (Placebo)) und ging bei fortgesetzter Behandlung in den Folgemonaten wesentlich zurück (≤ 4 % vs. ≤ 3 %). Sie waren in den meisten Fällen leicht bis mäßiggradig ausgeprägt.

Die MTC-Analyse zeigte bezüglich der Nebenwirkungen, dass eine Behandlung mit DMF für die Sicherheitsendpunkte Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie grippeähnliche Symptome eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. hat. Bei grippeähnlichen Symptomen ist in der Behandlungsrealität von einer bedeutsam geringeren Häufigkeit unter DMF (im Durchschnitt etwa 1 % bzw. auf Placebo-Niveau) im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c. (70 %) auszugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grippeähnliche Symptome wie Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen sind für die betroffenen Patienten sehr belastend. Sie zählen zu den häufigsten Gründen für Therapieuntreue unter den Basistherapien der RRMS. Eine internationale Befragung von RRMS-Patienten zeigte, dass grippeähnliche Symptome zu den am häufigsten genannten Gründen für eine mangelnde Therapietreue zählen: Über alle Firstlineherapien hinweg nannten ca. 13 % der befragten RRMS-Patienten die grippeähnlichen Symptome als Grund für mangelnde Therapietreue. Unter den Patienten, die IFN β -1a, 44 μ g, s.c. erhielten, betrug der Anteil sogar ca. 17 %. Die Vermeidung von grippeähnlichen Symptomen bei einer Behandlung mit DMF stellt daher einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar.

Außerdem entfallen aufgrund der oralen Applikation von DMF Injektionen, entsprechend treten keine Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Somit stellt auch die orale Gabe einen patientenrelevanten Vorteil von DMF dar.

Fazit

Für eine Behandlung mit DMF ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu IFN β -1a, 44 μ g, s.c aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion der Schübe und der tendenziell vorteilhaften Ergebnisse der weiteren betrachteten Wirksamkeitsendpunkte. Die Sicherheitsendpunkte zeigten im MTC in Bezug auf Gesamtrate Todesfälle, Therapieabbrüche aufgrund UE sowie grippeähnliche Symptome eine Tendenz zugunsten von DMF verglichen mit IFN β -1a, 44 μ g, s.c. Das Vermeiden von Injektionen und Injektionsreaktionen durch die orale Darreichungsform stellt einen weiteren bedeutsamen patientenrelevanten Vorteil dar. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für DMF:

DMF ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ziel der Firstlinetherapie bei der RRMS ist es, die Krankheitsaktivität, d. h. die Anzahl der Schübe und das Fortschreiten der Behinderung, soweit wie möglich zu reduzieren.

Es gibt nachweislich ein therapeutisches Zeitfenster, in dem der Krankheitsverlauf bei der MS am besten zu beeinflussen ist. Dieses liegt in der Anfangsphase der Erkrankung. Bereits in den frühesten Stadien der MS treten Schädigungen des ZNS auf, die im weiteren Verlauf zu einer Kumulation von Behinderungen führen. Je früher Häufigkeit und Schwere der Schübe effektiv reduziert werden, desto länger kann die Behinderungsprogression hinausgezögert werden.

Die verfügbaren Firstlinetherapien weisen bei einem günstigen Sicherheitsprofil mäßige Wirksamkeit (Reduktion der Schübe um 29-33 % und der Behinderungsprogression um 23-37 % jeweils vs. Placebo) auf. Die über lange Zeit notwendigen regelmäßigen Selbst-Injektionen und ihre möglichen systemischen und lokalen Nebenwirkungen stellen eine große Belastung für den Patienten dar und können zum Therapieabbruch führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um den Erkrankungsverlauf mit Blick auf die Langzeitprognose von Anfang an optimal zu kontrollieren, besteht daher für die Basistherapie ein dringender Bedarf an effektiveren Therapieoptionen mit günstiger Nutzen-Risiko-Relation und einfacher Anwendung bspw. in Form oraler Darreichungsformen.

DMF hat das Potenzial, diesen therapeutischen Bedarf zu decken, da es eine hohe Wirksamkeit bei einem guten Sicherheitsprofil aufweist, über einen neuartigen Wirkmechanismus verfügt sowie in einer anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform appliziert wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit RRMS	87.771 – 107.275

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit RRMS	Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	beträchtlich	87.771 – 107.275
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit RRMS	26.956,70 €	2.366.016.515,70 € – 2.891.779.992,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.366.016.515,70 € – 2.891.779.992,50 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit RRMS	Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	26.956,70 €	2.366.016.515,70 € – 2.891.779.992,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.366.016.515,70 € – 2.891.779.992,50 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit RRMS	REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg. i.e. Fertigpen (PZN:7777217; 12 Stück)	Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	22.622,81€	1.985.626.656,51 € – 2.426.861.942,75 €
A	Patienten mit RRMS	REBIF 44 Mikrogramm Inj.Lsg. Fertigspritzen (PZN:101936; 12 Stück)	Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	22.333,69 €	1.960.250.304,99 € – 2.395.846.594,75 €
A	Patienten mit RRMS	REBIF 44 Mikrogramm/0,5 ml Inj.Lsg. Patrone (PZN:5352761; 4 Stück)	Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	22.812,22€	2.002.251.361,62 € – 2.447.180.900,50 €
A	Patienten mit RRMS	REBIF 44 Mikrogramm/0,5 ml Inj.Lsg. Patrone (PZN:6575871; 12 Stück)	Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose	22.124,70€	1.941.907.043,70 € – 2.373.427.203,23 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Gemäß Fach- und Gebrauchsinformation muss die Behandlung unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung besitzt.

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich und wird nach 7 Tagen auf die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich erhöht. DMF sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich erwogen werden. Die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wieder aufgenommen werden.

Es liegt keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten vor. Es liegen keine Daten für eine Behandlung mit DMF bei Kindern und Jugendlichen vor.

Als Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu beachten.

DMF kann die Lymphozytenzahl vermindern. Vor und während der Behandlung mit DMF werden daher Blutuntersuchungen gefordert.

In klinischen Studien wurden bei Laboruntersuchungen Veränderungen der Nieren- und Leberwerte beobachtet (klinische Bedeutung nicht bekannt). Vor und während der Behandlung mit DMF werden Analysen von Nieren- und Leberfunktionen gefordert.

Vorsicht bei der Anwendung von DMF ist bei folgenden Patientengruppen geboten, die bisher nicht näher untersucht wurden: Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, und mit schwerer, aktiver Magen-Darm-Erkrankung.

Entwickelt der Patient eine schwerwiegende Infektion, ist ein Aussetzen der DMF-Behandlung in Erwägung zu ziehen, und Nutzen und Risiken sind vor Wiederaufnahme der Therapie zu überprüfen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DMF wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. Impfungen während der Behandlung mit DMF wurden nicht untersucht. Während der Behandlung mit DMF sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, NSAIDs oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter DMF erhöhen.

DMF sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Es ist nicht bekannt, ob DMF oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass DMF mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte.

Die Maßnahmen, die im EU-Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben sind, sind als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Weitere Informationen sind den Fachinformationen bzw. dem Risk-Management-Plan von DMF zu entnehmen.

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