

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Diroximelfumarat (Vumerity™)

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
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.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
DMF	Dimethylfumarat
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie (disease modifying therapy)
DRF	Diroximelfumarat
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	Euroqol Group Health Outcome Measure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN β	Interferon beta
IGISIS	Individual GI Symptom and Impact Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LLN	Lower Limit of Normal
MRT	Magnetresonanztomographie
PEG-IFN	Peginterferon
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
PSM	Propensity Score Matching
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)
s. c.	Subkutan
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) 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 GmbH
Anschrift:	Riedenburger Straße 7 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Diroximelfumarat
Handelsname:	Vumerity™
ATC-Code:	L04AX09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43488
Pharmazentralnummer (PZN)	17538301 17538318
ICD-10-GM-Code	<ol style="list-style-type: none"> 1. G35.1 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf <ul style="list-style-type: none"> • G35.10 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression • G35.11 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression 2. G35.9 – Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none">• I98549 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf• I99339 Multiple Sklerose• I128985 Akute multiple Sklerose Typ Marburg• I99337 Aszendierende Multiple Sklerose• I99325 Bulbäre Multiple Sklerose• I99349 Disseminierte Entmarkungsenzephalomyelitis• I109005 Disseminierte Gehirnsklerose• I9934 Disseminierte Hirnsklerose• I99346 Disseminierte Multiple Sklerose• I9935 Disseminierte Myelosklerose des Zentralnervensystems• I99324 Disseminierte Rückenmarksklerose• I99333 Disseminierte Sklerose• I99323 Disseminierte zerebrospinale Sklerose• I99347 ED [Encephalomyelitis disseminata]• I99350 Encephalomyelitis disseminata• I99348 Encephalomyelitis periaxialis sclerotica disseminata• I99329 Generalisierte Multiple Sklerose• I99335 Hemiplegische Multiple Sklerose• I108550 Insulare Gehirnsklerose• I99343 Insulare Hirnsklerose• I9933 Insuläre Sklerose• I99320 Lumbosakrale Multiple Sklerose• I10855 Miliare Gehirnsklerose• I99342 Miliare Hirnsklerose• I99326 MS [Encephalomyelitis disseminata]• I109014 Multiple Gehirnsklerose• I99344 Multiple Hirnsklerose• I99332 Multiple Sklerose des Hirnstamms• I99352 Multiple Sklerose des Rückenmarks• I99322 Multiple zerebrospinale Sklerose• I99330 Paraplegische Multiple Sklerose• I99327 Polysklerose• I99328 Sclérose en plaques• I99336 Sklerotische Plaques• I9932 Spinale Multiple Sklerose• I99353 Zerebrale Multiple Sklerose• I99338 Progressive bulbäre Sklerose
-----------------	--

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vumerity™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde ^b .	15.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut des Abschnitts 5.1, auf den verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs hier nicht eingefügt. Er ist in der Fachinformation VUMERTIY™ hinterlegt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit RRMS: Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	<u>Interferon beta-1a</u> oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-133) hat am 07. Juli 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Auf Basis des Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert:

- „Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für diese Population wurde vom G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- *„Interferon beta-la oder Interferon beta-1b oder Glatirameracetat oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung“*

Im aktuellen AMNOG Verfahren von Ponesimod wurde am 06.12.2021 die zVT für dieselbe Patientenpopulation seitens des G-BA um Teriflunomid und Dimethylfumarat (DMF) erweitert.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Diroximelfumarat (DRF) wird in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zVT Interferon beta-la erbracht. Diese Auswahl bleibt unter Würdigung der verfügbaren Evidenz sowie aus Zeitgründen - auch vor dem Hintergrund der erweiterten zVT-Alternativen vom 06.12.2021 - unverändert.

Bezüglich der Benennung der Patientenpopulation macht die Biogen GmbH darauf aufmerksam, dass sich die vom G-BA verwendete Definition der Patientenpopulation aus zum einen naiven / vorbehandelten Patienten und Patientinnen mit nicht-hochaktiver Erkrankung und zum anderen aus naiven Patienten und Patientinnen mit hochaktiver Erkrankung nicht aus der aktuellen S2k-Leitlinie ableiten lässt, die während der Bearbeitungszeit der Beratungsanfrage veröffentlicht wurde. Hier wird beschrieben, dass bei wahrscheinlich hochaktiven therapie-naiven Patienten und Patientinnen eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschließlich Peginterferon, Dimethylfumarat, Glatirameroide, Teriflunomid), die der G-BA im Anwendungsgebiet konsistent als zVT definiert hat, nicht empfohlen wird. Es ist zu berücksichtigen, dass eine allgemein anerkannte Definition der hochaktiven Erkrankung nicht existiert und kontrovers diskutiert wird, daher folgt die Biogen GmbH im Rahmen des Dossiers der Definition des G-BA, welche deckungsgleich zum Anwendungsgebiet ist.

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)

Da im Rahmen der systematischen Recherche nach passenden klinischen Studien keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte und es sich bei der Phase-3-Studie von DRF EVOLVE-MS-1 um eine offene, einarmige Phase-3-Studie handelt, erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung anhand eines sogenannten „gematchten indirekten Vergleichs“. Hierfür wurden die Daten der Studie EVOLVE-MS-1 und des IFN β 1a-Arms der Studie DECIDE herangezogen.

Das vorliegende Dossier basiert insgesamt auf folgendem Evidenzkörper als beste verfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens:

Hauptanalyse:

1. Gematchter indirekter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten der Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE mit einem Propensity Score Matching

Supportive Evidenz:

2. Studienergebnisse der Studie EVOLVE-MS-1 (DRF Phase-3 Studie, die unter anderen zur Zulassung von DRF verwendet wurde)
3. Deskriptive Darstellung der Studie EVOLVE-MS-2 (DRF Phase-3 Studie, die unter anderen zur Zulassung von DRF verwendet wurde) – supportiv dargestellt

Erkenntnisse aus der Hauptanalyse:

Datenquellen für das PSM:

- *EVOLVE-MS-1*

Bei der Studie EVOLVE-MS-1 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-3 Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von DRF mit einer Behandlungsdauer über 96 Wochen bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit RRMS. Die Studienpopulation der Studie EVOLVE-MS-1 schließt Patienten und Patientinnen ein, die aus der randomisierten, doppelblinden Phase-3 Studie EVOLVE-MS-2 mit DRF und DMF nach Beendigung der 5-wöchigen Behandlungs-Phase in die Studie EVOLVE-MS-1 übergehen sowie Patienten und Patientinnen, die neu in das klinische Studienprogramm zu DRF aufgenommen wurden. Die Patienten und Patientinnen erhalten zweimal täglich zwei Tabletten DRF à 231 mg über 96 Wochen.

- *DECIDE*

Der IFN β -1a-Studienarm der Studie DECIDE wurde für die Durchführung des gematchten indirekten Vergleichs herangezogen. Die Studie DECIDE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-3 Parallelgruppenstudie. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab als Monotherapie im Vergleich zu IFN β -1a bei erwachsenen Patienten und Patientinnen mit RRMS. Die Zulassung von Daclizumab erfolgte auf Basis der Studie DECIDE am 01.07.2016. Aufgrund von später aufgetretenen Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung 2018 zurückgegeben.

Vorgehen und Methode PSM:

Das PSM ermöglicht einen Vergleich der Studie EVOLVE-MS-1 mit dem IFN β -1a -Studienarm der Studie DECIDE. Folgende Confounder wurden berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Schübe in den letzten 12 Monaten
- EDSS Score zu Baseline
- Vorbehandlung zu Baseline
- MRT basierte Messungen (Anzahl an Gadolinium-anreichernden Läsionen und T2-Volumen)
- Zeit seit MS Diagnose
- Region

Folgende patientenrelevante Endpunkte konnten für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden:

- **Mortalität**
 - *Todesfälle*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
- **Morbidität**
 - *Krankheitsschübe*
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub
 - Zeit bis zum ersten Schub
 - Jährliche Schubrate
 - *Behinderungsprogression mittels EDSS*
 - Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
 - Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression
 - *Timed 25-Foot Walk (T25-FW)*
 - Veränderung zu Baseline im T25-FW
 - Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 %
- **Sicherheit**
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE

Der patientenberichtete Endpunkt EQ-5D wurde sowohl in der Studie EVOLVE-MS-1 als auch in der Studie DECIDE erhoben. Jedoch handelt es sich bei der Studie EVOLVE-MS-1 um EQ-5D-5L und bei der Studie DECIDE um EQ-5D-3L. Somit wird dieser Endpunkt nicht für die Durchführung des gematchten indirekten Vergleichs herangezogen.

Endpunkte zu Lebensqualität wurden nur im Rahmen der Studie EVOLVE-MS-1 erhoben und sind somit nicht Teil des PSM.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse des PSM:

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse auf Endpunktebene zur Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung Zusatznutzen

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität			
Todesfälle	3 (0,6 %) vs. 1 (0,2 %) RR: 3 [0,312; 28,841] p = 0,3414	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
Morbidität			
Anteil der Patienten und Patientinnen mit einem Schub Zeit bis zum ersten Schub	97 (20,9 %) vs. 186 (40,1 %) HR: 0,53 [0,42; 0,67] p < 0,0001	Das Risiko einen Schub zu erleiden war in der DRF-Gruppe um 47 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Jährliche Schubrate	ARR (nicht adjustiert): 0,18 vs. 0,31 Rate Ratio: 0,5428 [0,4208; 0,7001] p < 0,0001	Die jährliche Schubrate ist in der DRF-Gruppe um 46 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: erheblich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression	32 (6,9 %) vs. 59 (12,1 %) HR: 0,56 [0,36; 0,87] p = 0,0101	Das Risiko einer Behinderungsprogression (12-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 51 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression	24 (5,2 %) vs. 34 (7,3 %) HR: 0,69 [0,40; 1,18] p = 0,1785	Das Risiko einer Behinderungsprogression (24-Wochen-Bestätigung) war in der DRF-Gruppe um 31 % niedriger als in der IFN β -1a-Gruppe	Kein statistisch signifikanter Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gematchter indirekter Vergleich Dimension Endpunkt	DRF (N = 464) vs. IFN β -1a (N = 464) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Veränderung zu Baseline im T25FW	320 (69) vs. 457 (98,5) MW (SD): -0,01 (2,332) vs. 0,68 (9,715) Hedges' g [95 %-KI]: -0,225 [-0,368; -0,082]	Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im T25-FW	Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Eine Responder-Analyse kann nicht dargestellt werden. Somit kann keine Aussage getroffen werden.		
Sicherheit			
UE	398 (85,8 %) vs. 424 (91,4 %) RR: 0,939 [0,896; 0,983] p = 0,008	Um 6 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein UE zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	63 (13,6 %) vs. 93 (20,0 %) RR: 0,677 [0,506; 0,908] p = 0,009	Um 32 % signifikant geringeres Risiko unter DRF ein SUE, zu erleiden	Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	21 (4,5 %) vs. 30 (6,5 %) RR: 0,713 [0,402; 1,265] p = 0,248	Kein statistisch signifikanter Unterschied	
ARR: Annualized Relapse Rate; DRF: Diroximelfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN β -1a: Interferon beta 1a; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten und Patientinnen in der Population; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25-FW: Timed 25-Foot Walk; UE: unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Todesfälle

- Anzahl verstorbener Patienten und Patientinnen
 - Insgesamt sind 4 Patienten und Patientinnen (3 Patienten und Patientinnen in der DRF-Gruppe und 1 Patient bzw. Patientin in der IFN β -1a-Gruppe) in der gematchten Population verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Krankheitsschübe

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub / Zeit bis zum ersten Schub
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem Schub lag in der DRF-Gruppe bei 97 (20,9 %) und in der IFN β -1a-Gruppe bei 186 (40,1 %). Die Wahrscheinlichkeit einen Schub unter DRF Therapie zu erleiden, ist zu 47 % geringer (Hazard Ratio (HR) 0,53 [95 %-KI: 0,42 – 0,67; $p < 0,0001$] als unter IFN β -1a Therapie. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- Jährliche Schubrate
 - Die adjustierte jährliche Schubrate lag in der DRF-Gruppe bei 0,18 und in der IFN β -1a-Gruppe bei 0,31. Die Rate Ratio lag bei 0,54 (95 %-KI: 0,4208 – 0,7001; $p < 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Behinderungsprogression mittels EDSS

- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 12-Wochen-Behinderungsprogression
 - In Woche 96 wurde bei 32 Patienten und Patientinnen (6,9 %) in der DRF-Gruppe und 59 Patienten und Patientinnen (12,1 %) in der IFN β -1a-Gruppe eine Behinderungsprogression mit einer 12 Wochen-Bestätigung festgestellt. Die Hazard Ratio betrug 0,56 (95 %-KI: 0,36 – 0,87; $p = 0,0101$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression
 - Die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer 24-Wochen-Bestätigung lag bei 24 (5,2 %) in der DRF-Gruppe und bei 34 (7,3 %) in der IFN β -1a-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 %-KI: 0,40 – 1,18; $p = 0,1785$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit DRF zeigt gegenüber IFN β -1a in der Analyse der bestätigten 24-Wochen-Behinderungsprogression einen numerischen Vorteil zugunsten von DRF. Die Effekte auf die bestätigte Behinderungsprogression nach 12-Wochen und auf die bestätigte Behinderungsprogression nach 24-Wochen sind gleichgerichtet zugunsten von DRF.

Timed 25-Foot Walk (T25-FW)

- Veränderung zu Baseline im T25-FW
 - Der T25-FW bleibt konsistent über den gesamten Studienverlauf, mit der Stabilität der Krankheitsaktivität. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.
- Anzahl und Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 %
 - Die Modelle, die für die Generierung der Effektschätzer verantwortlich sind, konvergieren nicht. Somit kann keine Aussage getroffen werden.

Sicherheit

- Anteil der Patienten und Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen (UE)
 - Insgesamt haben 398 Patienten und Patientinnen (85,8 %) in der DRF-Gruppe und 424 Patienten und Patientinnen (91,4 %) in der IFN β -1a-Gruppe mindestens ein UE erlitten. Das Relative Risiko lag bei 0,939 (95 %-KI: 0,896 – 0,983; $p = 0,008$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden UE (SUE)
 - Ein SUE wurde bei 63 Patienten und Patientinnen (13,6 %) in der DRF-Gruppe und bei 93 Patienten und Patientinnen (20,0 %) in der IFN β -1a-Gruppe diagnostiziert. Das Relative Risiko lag bei 0,677 (95 %-KI: 0,506 – 0,908; $p = 0,009$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von DRF. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen.
- Anteil der Patienten und Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE sind bei 21 Patienten und Patientinnen (4,5 %) in der DRF-Gruppe und bei 30 Patienten und Patientinnen (6,5 %) in der IFN β -1a-Gruppe aufgetreten. Das relative Risiko lag bei 0,713 (95 %-KI: 0,402 – 1,265; $p = 0,248$). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von DRF.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den beobachteten UE sowohl bei DRF als auch bei IFN β -1a handelt es sich um bekannte Wirkstoff-spezifische Nebenwirkungen, die in den jeweiligen Fachinformationen hinterlegt sind, ebenso wie der Umgang mit ihnen. Eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der Analysen auf SOC und PT Ebene findet nicht statt.

Erkenntnisse aus der supportiven Evidenz:

In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden die Endpunkte SF-12 and EQ-5D-5L VAS erhoben aus denen weitere Erkenntnisse gewonnen werden können. Aus der Studie EVOLVE-MS-2 können weitere Sicherheitskenntnisse gezogen werden.

Morbidität: EQ-5D VAS (EVOLVE-MS-1)

Der EQ-5D 5L bleibt in der Gesamtpopulation der EVOLVE-MS-1 konstant über den gesamten Studienverlauf bis Woche 96. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline liegt bei < -1 . Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Lebensqualität: SF-12 (EVOLVE-MS-1)

Erkenntnisse für diese Endpunkte können aus der Studie EVOLVE-MS-1 gewonnen werden. In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden die Endpunkte SF-12 and EQ-5D VAS erhoben. Insgesamt zeigten sowohl SF-12 in allen Subskalen als auch EQ-5D VAS bis Woche 96 stabile Werte mit mittleren Veränderungen von jeweils < -1 gegenüber der Baseline. Diese Entwicklung über die Zeit ist konsistent mit der Stabilität der Krankheitsaktivität.

Sicherheit: Gastrointestinale Verträglichkeit (EVOLVE-MS-2)

Bei der EVOLVE-MS-2 handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde fünfjährige Phase-3 Studie von DRF gegenüber dem in der Versorgung etablierten DMF, bei der die gastrointestinale Verträglichkeit u.a. anhand der „Individual GI Symptom and Impact Scale“ (IGISIS) untersucht wurde. Die IGISIS erfasst Häufigkeit, Intensität, Beginn, Dauer und funktionelle Auswirkung fünf einzelner, gastrointestinaler Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch und Diarrhoe). Es wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von DRF für die Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, der Abbruchraten sowie der Lebensqualität aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 34,8 % der mit DRF und bei 49,0 % der mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen beobachtet. Die Abbrüche aus Gründen der gastrointestinalen Verträglichkeit betragen 0,8 % (DRF) bzw. 4,8 % (DMF). Therapieassoziierte gastrointestinale Nebenwirkungen, die für DRF bzw. DMF mit einer Rate von ≥ 5 % auftraten, waren Diarrhö (15,4 % bzw. 22,3 %), Übelkeit (14,6 % bzw. 20,7 %), Schmerzen im Oberbauch (6,7 % bzw. 15,5 %), Abdominalschmerz (6,3 % bzw. 9,6 %), Schmerzen im Unterbauch (5,9 % bzw. 6,8 %) und Erbrechen (3,6 % bzw. 8,8 %). Patienten und Patientinnen, die mit DRF behandelt wurden, berichten zudem von weniger Fehltagen und von einer höheren Arbeitsproduktivität. Gegenüber DMF zeigt die EVOLVE-MS-2 ein für DRF patientenrelevantes verbessertes Nebenwirkungsprofil durch weniger gastrointestinale Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene 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)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, wie Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden. Gleichzeitig sind Therapieentscheidungen höchst patientenindividuell auf die Aktivität der Erkrankung, Lebenssituation, Patientenpräferenz und erlebte Verträglichkeit anzupassen.

In dieser Nutzenbewertung wurde der beste verfügbare Evidenzkörper für DRF gegenüber der vom G-BA definierten zVT IFN β -1a präsentiert, der den therapeutischen Mehrwert und Zusatznutzen von DRF anhand eines gematchten indirekten Vergleiches hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität und Sicherheit belegt. Der gematchte indirekte Vergleich zeichnet sich durch eine methodische Robustheit und eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen aus. Die hierdurch generierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daten zeigen gleichgerichtete positive Effekte von DRF. Es zeigen sich statistisch signifikante, teils erhebliche Vorteile in allen Endpunkten der Morbidität, insbesondere in der patientenrelevanten bestätigten Behinderungsprogression, sowie in der Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial des gematchten indirekten Vergleiches wird dennoch konservativ als hoch eingestuft, sowie konsistent in Ergebnissicherheit und -ausmaß in der Gesamtschau berücksichtigt.

Mit DRF steht für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS eine neue, effektive Substanz mit gegenüber IFN β -1a patientenrelevant verbessertem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie gegenüber DMF patientenrelevant optimiertem GI-Verträglichkeits-Profil zur Verfügung. DRF deckt als orale Applikation zudem die Patientenpräferenz einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation.

Für DRF wird in der Gesamtschau der Ergebnisse und unter Würdigung der Ergebnissicherheit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mindestens beträchtlich)** abgeleitet.

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 DRF.

DRF ist zugelassen für die „*Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose*“ und beinhaltet daher laut G-BA die Zielpopulation „*Erwachsene mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist*“. Biogen geht davon aus, dass DRF bei therapienaiven Patienten und Patientinnen mit einer hochaktiven therapienaiven RRMS gemäß der aktuellen Sk2-Leitlinie nicht empfohlen ist und diese daher ggf. nicht in der genannten Zielpopulation enthalten sind.

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)

Derzeit gibt es keine Möglichkeit die MS zu heilen. Das Behandlungsziel in der MS-Therapie ist daher, soweit möglich, die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten und Patientinnen so gut wie möglich zu erhalten.

Dabei ist es wichtig, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden, da zum einen im frühen Erkrankungsverlauf Schubraten und damit die Entzündungsaktivität generell meist höher als in späteren Phasen sind und zudem mit zunehmender Dauer der Erkrankung die Remyelinisierungskapazität scheinbar abnimmt. Je früher deshalb Häufigkeit und Schwere von Schüben reduziert werden, desto positiver kann der Krankheitsverlauf vermutlich beeinflusst werden. Je besser die Entzündungsaktivität reduziert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird, umso eher kann ein Axonverlust verlangsamt werden. Der Wirkungsgrad von antientzündlich wirkenden DMT ist in dieser frühen Phase von hoher Bedeutung.

Im Rahmen der MS-Therapie werden Therapieabbruchraten berichtet, von denen die meisten Abbrüche innerhalb der ersten 24 Monate auftreten. Einer der häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch sind die mangelnde Wirksamkeit der Therapie oder Nebenwirkungen.

- Unter einer IFN-Therapie kommt es häufig zu grippeähnlichen Symptomen. Am häufigsten treten Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Zudem können Episoden von erhöhtem Muskeltonus und/oder starker Muskelschwäche auftreten, die willkürliche Bewegungen verhindern. Es können auch vorübergehend neurologische Symptome auftreten, die einem Schub ähneln, sowie psychiatrische Nebenwirkungen. Im vorgelegten gematchten indirekten Vergleich hat DRF gegenüber dem IFN-Vertreter IFN β -1a teilweise signifikante Vorteile, mindestens aber numerische Vorteile in den Therapiezielen der Morbidität und Sicherheit zeigen können.
- Bei mit DMF behandelten Patienten und Patientinnen kommt es häufig zu Hautreaktionen (z. B. „Flush“, vorübergehendes Erröten der Haut), gastrointestinalen (GI) Ereignissen (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch) und Lymphopenie. Im Rahmen der Studie EVOVLE-MS-2 hat DRF Überlegenheit gegenüber DMF hinsichtlich der GI-Verträglichkeit gezeigt mit statistisch signifikanten Unterschieden für die Symptome des oberen GI-Trakts, der Abbruchraten sowie der Lebensqualität aufgrund von GI-Ereignissen (siehe Modul 4A). Patienten und Patientinnen, die mit DRF behandelt wurden, berichten zudem von weniger Fehltagen und von einer höheren Arbeitsproduktivität. Zudem kann DRF unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.
- Unter einer Therapie mit Teriflunomid (als bisher einzige weitere orale Applikation) sind die häufigsten Nebenwirkungen Haarausfall (Alopezie), erhöhte Leberwerte sowie gastrointestinale Beschwerden. Außerdem ist Teriflunomid bei Familienplanung kontraindiziert. In einer aktiv kontrollierten Studie konnte gegenüber IFN β -1a s. c. kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit gezeigt werden. Direkte Vergleiche gegenüber DRF oder DMF liegen nicht vor.

Weitere Gründe für eine suboptimale Adhärenz können sich auch auf die Art der Applikation beziehen und umfassen u. a. Spritzenangst und Spritzenmüdigkeit. Studien zu Patientenpräferenzen konnten zeigen, dass Patienten und Patientinnen die orale Darreichungsform deutlich bevorzugen.

Mit DRF steht Patientinnen und Patienten mit RRMS nun eine neue, effektive Substanz mit gegenüber IFN β -1a patientenrelevant verbessertem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie gegenüber DMF patientenrelevant optimiertem GI-Verträglichkeits-Profil zur Verfügung. DRF deckt als orale Applikation zudem den Bedarf einer anwenderfreundlichen Gabe der Medikation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Erwachsene mit RRMS	158 291 – 180 574

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

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)

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	Erwachsene mit RRMS	Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist*	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	158 291 – 180 574

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit RRMS	12 353,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RRMS: Schubförmig remittierende Multiple Sklerose		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit RRMS	IFN β -1a i. m. 30 μ g/0,5 ml (Avonex TM)	RRMS	20 343,67 €
A	Erwachsene mit RRMS	IFN β -1a s. c. 8,8 μ g/0,2 ml + 22 μ g/0,5 ml, 44 μg/0,5 ml (Rebif [®])	RRMS	22 560,61 €
A	Erwachsene mit RRMS	PEG-IFN β -1a s. c. / i. m. 63 μ g/0,5 ml + 94 μ g/0,5 ml, 125 μg/0,5 ml (Plegridy TM)	RRMS	22 879,81 €
A	Erwachsene mit RRMS	IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Betaferon [®])	RRMS	18 485,16 €
A	Erwachsene mit RRMS	IFN β -1b s. c. 250 μ g/ml (Extavia [®])	RRMS	17 151,07 €
A	Erwachsene mit RRMS	Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS	15 969,68 €
A	Erwachsene mit RRMS	Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Copaxone [®])	RRMS	13 736,12 €
A	Erwachsene mit RRMS	Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift [®])	RRMS	13 121,95 €
A	Erwachsene mit RRMS	Glatirameracetat s. c. 40 mg/ml (Glatirameracetat AbZ)	RRMS	15 235,40 €
A	Erwachsene mit RRMS	Ocrelizumab i. v. 30 mg/ml (Ocrevus [®])	RRMS	25 276,16 € (ab Jahr 2)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. m.: intramuskulär; IFN β : Interferon beta; i. v.: intravenös;
PEG-IFN: Peginterferon; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan

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)

Die folgenden Angaben für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von DRF entnommen.

„Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose besitzt.“

„Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) vor Beginn der Behandlung mit Vumerity sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.“

„Eine Überprüfung der Aminotransferasen im Serum (z. B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.“

„Vor der Einleitung einer Behandlung muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden. Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Vumerity wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Die Behandlung darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0,5 \times 10^9/l$) angewendet werden.“

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

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

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte die Behandlung aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und $< 0,8 \times 10^9/l$ über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der Behandlung erneut überprüft werden.
- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (*Lower Limit of Normal*; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML).“

„Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden. Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Vumerity nach Absetzen der Therapie anhand klinischer Beurteilung getroffen werden.“

„Vor Einleitung der Therapie sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen.“

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

„Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Vumerity sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen.“

„Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Vumerity zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden.“

„Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.“

„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster überwacht werden, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist es ratsam, bis zum Abklingen der Infektion auf eine Behandlung zu verzichten.“

„Die Behandlung muss schrittweise begonnen werden, um das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern.“

„Während der Behandlung sollte die gleichzeitige Anwendung von anderen Fumarsäureestern (topisch oder systemisch) vermieden werden.“

„Vumerity sollte nicht gleichzeitig mit Dimethylfumarat angewendet werden.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potenzielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.“

„Mögliche Risiken im Zusammenhang mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie sollten vor der gleichzeitigen Gabe von Vumerity bei Patienten mit schubförmig remittierender MS in Betracht gezogen werden.“

„Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglykosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter Vumerity erhöhen.“

„Die Anwendung von Vumerity während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen. Vumerity sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.“

„Die Sicherheit von Vumerity bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.“

„Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.“