

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Diroximelfumarat (Vumerity<sup>TM</sup>)*

Biogen GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Fumarsäureester Metabolismus (adaptiert nach Palte <i>et al.</i> 2019).....	7
Abbildung 2-2: Übersicht der Faktoren, die zu einer verbesserten GI-Verträglichkeit von DRF führen (adaptiert nach Palte <i>et al.</i> 2019). .....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP P450	Cytochrome P450 (Zytochrom P450)
DMF	Dimethylfumarat
DRF	Diroximelfumarat
Gd	Gadolinium
GI	Gastrointestinal
HES	2-Hydroxyethyl-Succinimid
MMF	Monomethylfumarat
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
PZN	Pharmazentralnummer
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis)
SGB V	Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch
TH	T-Helferzellen

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Diroximelfumarat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vumerity™</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AX09</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17538301	EU/1/21/1585/001	231 mg	120 magensaftresistente Hartkapseln (1 Flasche)
17538318	EU/1/21/1585/002	231 mg	360 magensaftresistente Hartkapseln (3 × 120; 3 Flaschen)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

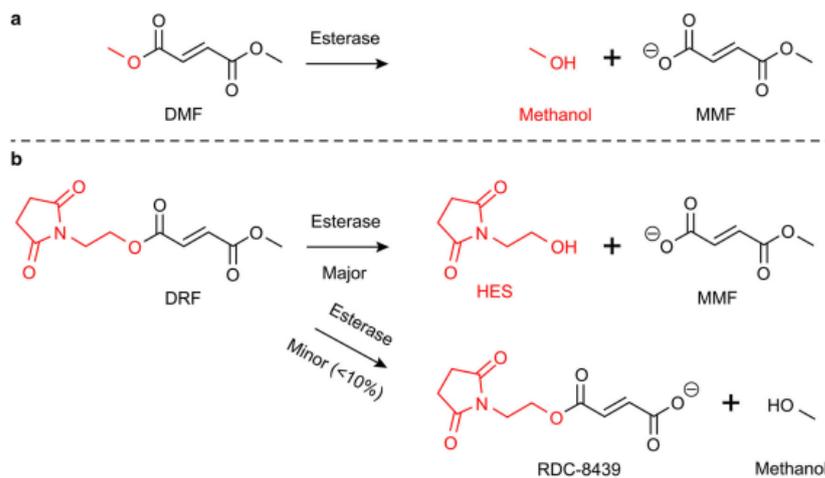
Diroximelfumarat (DRF) stellt eine neue orale Fumarat-Therapie für die Behandlung von schubförmig remittierender Multipler Sklerose (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) bei Erwachsenen dar. Die Tagesdosis in der Erhaltungstherapie beträgt insgesamt 924 mg, verteilt auf zwei Einnahmen mit je zwei magensaftresistenten Kapseln (231 mg).

Das Ziel einer Therapie mit DRF ist die Schubhäufigkeit zu reduzieren und die Progression körperlicher Behinderung zu verzögern bei einer optimierten Verträglichkeit gegenüber dem seit 2014 zugelassenen Dimethylfumarat (DMF).

DRF wirkt über seinen aktiven Hauptmetaboliten Monomethylfumarat (MMF), den gleichen aktiven Hauptmetaboliten wie bei DMF. Die MMF-Exposition nach oraler DMF- oder DRF-Gabe ist bioäquivalent [1]. MMF kann als ein sehr kleines Molekül die Blut-Hirn-Schranke überwinden und kann daher therapeutische Dosispiegel im zentralen Nervensystem erzeugen [2].

DRF wird nach Resorption im Duodenum und oberen Dünndarm vor systemischer Zirkulation rasch in MMF hydrolysiert, außerdem in einen inaktiven Hauptmetaboliten (2-Hydroxyethyl-Succinimid, auch als HES oder RDC 6567 bezeichnet) und einen Nebenmetabolit, RDC-8439 (< 10 % der gesamten systemischen, auf DRF bezogenen Exposition beim Menschen) und in eine gegenüber DMF bedeutend geringere Menge Methanol (siehe aus Palte *et al.* [3]). MMF wird hauptsächlich im Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Zytochrom P450 (CYP450)-Systems zu Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt [4].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; HES: 2 Hydroxyethyl-Succinimid;  
MMF: Monomethylfumarat

Abbildung 2-1: Fumarsäureester Metabolismus (adaptiert nach Palte *et al.* 2019)

### Details zum Wirkmechanismus MMF

Die vielfältigen pathophysiologischen Prozesse bei multipler Sklerose (MS) werden durch anhaltende, entzündliche und neurodegenerative Stimuli hervorgerufen, die zumindest teilweise auf oxidativem Stress beruhen und wahrscheinlich über längere Zeitdauer hinweg den permanenten axonalen Schaden vergrößern [5-8].

Der Mechanismus mit dem DRF seine therapeutische Wirkung in der MS ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Insgesamt kann MMF die Aktivität des Immunsystems kontrollieren, sodass Schäden an Gehirn und Rückenmark reduziert werden können. DRF hat somit neuroprotektive/zytoprotektive und antiinflammatorische/immunmodulatorische Effekte [4]. Präklinische Studien mit MMF weisen darauf hin, dass die pharmakodynamische Wirkung anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt wird [9].

Die Aktivierung von Nrf2 führt zu einer Stimulation des primären zellulären Abwehrsystems. Hierbei werden Nrf2-abhängige antioxidative Gene hochreguliert (z. B. Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NAD(P)H)-Dehydrogenase, Chinon 1) und es kommt zu einer Immunmodulation via MMF, welches die Lymphozytenphänotypen beeinflusst, indem die Profile der entzündungsfördernden Zytokine (T-Helferzelle (TH)1, TH17) runterreguliert werden und eine entzündungshemmende Produktion (TH2) begünstigt wird [4].

### Optimierte Aktivität von DRF im Gastrointestinaltrakt gegenüber DMF

Die Wirksamkeit und Sicherheit von DMF wurden über pivotale Studien, Langzeitextensionsstudien sowie die klinische Praxis bestätigt [10-15]. Gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen und Studienabbrüche aufgrund von GI-Unverträglichkeit bei der Anwendung von DMF sind bekannt. Durch DRF wurde eine Möglichkeit geschaffen, die Wirksamkeit durch

denselben aktiven Hauptmetaboliten MMF zu erhalten bei gleichzeitig verbesserter GI-Verträglichkeit.

Die verbesserte GI-Verträglichkeit lässt sich durch wissenschaftliche Ansätze erklären:

1. Freisetzung eines weniger aggressiven Metaboliten

Im ersten Schritt der Metabolisierung von DRF kommt es zu einer bedeutend geringeren Freisetzung von Methanol im Vergleich zur Metabolisierung von DMF (siehe Abbildung 2-2, oben) [3]. Methanol ist in hohen systemischen Konzentrationen bekannt für die Verursachung von GI-Problemen [16; 17].

2. DRF ist im Vergleich zu DMF größer

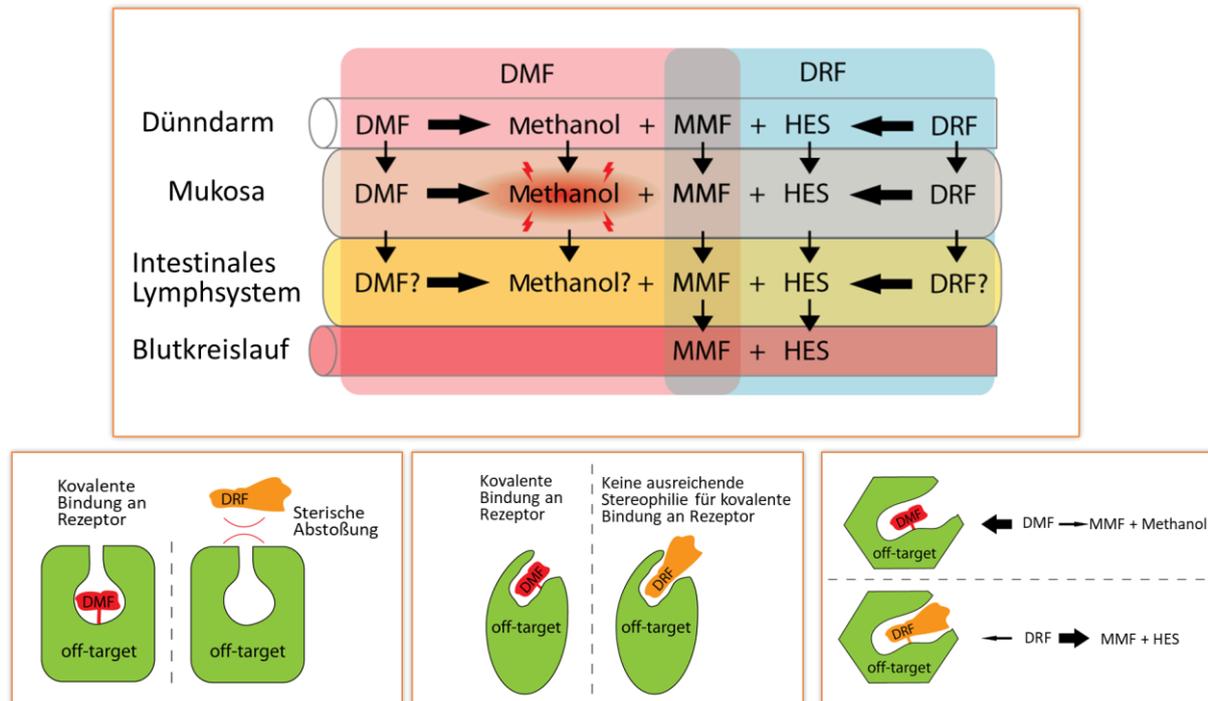
Die Molekülgröße von DRF gegenüber DMF könnte zu einem sterischen Effekt führen, wodurch DRF seltener mit den Bindungstaschen von Rezeptoren sowie mit Proteinen, welche nicht Ziel der Behandlung sind, interagieren könnte (siehe Abbildung 2-2, unten links) [3]. Das geringe Molekulargewicht von DMF im Vergleich zu DRF führt zu einer stärkeren Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren und Proteinen innerhalb des GI-Traktes, welche nicht Ziel der Behandlung sind und daher die GI Nebenwirkungen hervorrufen.

3. DRF ist weniger elektrophil

DRF ist gegenüber DMF weniger elektrophil, wodurch es bei der Interaktion mit Rezeptoren und Proteinen, welche nicht Ziel der Behandlung sind, zu einer weniger stark ausgeprägten kovalenten Bindung kommen könnte (siehe Abbildung 2-2, unten Mitte) [3].

4. Die Hydrolyse von DRF ist schneller als die Hydrolyse von DMF

Durch eine schnellere Hydrolyse von DRF sinkt im Vergleich zu DMF die Zeit, in der DRF Kontakt zum GI-Trakt hat. Hierdurch würde die Wahrscheinlichkeit, dass DRF eine Bindung mit Proteinen und Rezeptoren eingeht, die nicht Ziel der Behandlung sind, sinken (siehe Abbildung 2-2, unten rechts) [3].



DMF: Dimethylfumarat; DRF: Diroximelfumarat; HES: 2 Hydroxyethyl-Succinimid;  
MMF: Monomethylfumarat

Abbildung 2-2: Übersicht der Faktoren, die zu einer verbesserten GI-Verträglichkeit von DRF führen (adaptiert nach Palte *et al.* 2019).

## Zusammenfassung

DRF zeigt über seinen Hauptmetaboliten MMF neben antiinflammatorischen auch antioxidative Effekte, bei einer gleichzeitig gegenüber DMF optimierten GI-Verträglichkeit. MMF wirkt hierbei auf Faktoren, die vermutlich an der Pathogenese der MS beteiligt sind. Durch die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke kann MMF in das zentrale Nervensystem eindringen und reduziert daher die Entzündungsreaktionen sowohl in peripheren als auch in zentralen Zellen des Nervensystems.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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). <sup>b</sup>	nein	15.11.2021	A
keine weiteren Anwendungsgebiete	---	---	---
a: Fortlaufende 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. Gd: Gadolinium; MRT: Magnetresonanztomographie; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, entstammen der Vumerity™-Fachinformation [4].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
keine weiteren Anwendungsgebiete	---

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

#### **Abschnitt 2.1**

Die Angaben entstammen der Vumerity™-Fachinformation sowie Publikationen aus Fachzeitschriften.

Sonstige Angaben wurden einer internen Informationssammlung der Biogen GmbH entnommen.

#### **Abschnitt 2.2**

Die Angaben entstammen der Vumerity™-Fachinformation sowie internen Datenbanken der Biogen GmbH.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Wehr, A., Hard, M., L., Yu, M., Leigh-Pemberton, R. A. & von Moltke, L. 2018. Relative Bioavailability of Monomethyl Fumarate After Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects.
2. Al-Jaderi, Z. & Maghazachi, A. A. 2016. Utilization of Dimethyl Fumarate and Related Molecules for Treatment of Multiple Sclerosis, Cancer, and Other Diseases. *Frontiers in Immunology*, 7, 278.
3. Palte, M. J., Wehr, A., Tawa, M., Perkin, K., Leigh-Pemberton, R., Hanna, J., Miller, C. & Penner, N. 2019. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study. *Advances in Therapy*, 36, 3154-65.
4. Biogen Netherlands B.V. 2021. Fachinformation Vumerity™ (Stand 11.2021).
5. Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., Ellrichmann, G., Bruck, W., Dawson, K., Goelz, S., Wiese, S., Scannevin, R. H., Lukashev, M. & Gold, R. 2011. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain : a journal of neurology*, 134, 678-92.
6. Gopal, S., Mikulskis, A., Gold, R., Fox, R. J., Dawson, K. T. & Amaravadi, L. 2017. Evidence of activation of the Nrf2 pathway in multiple sclerosis patients treated with

- delayed-release dimethyl fumarate in the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23, 1875-83.
7. Scannevin, R. H., Chollate, S., Jung, M. Y., Shackett, M., Patel, H., Bista, P., Zeng, W., Ryan, S., Yamamoto, M., Lukashev, M. & Rhodes, K. J. 2012. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 341, 274-84.
  8. Brennan, M. S., Matos, M. F., Richter, K. E., Li, B. & Scannevin, R. H. 2017. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes. *Scientific reports*, 7, 42054.
  9. Baird, L. & Dinkova-Kostova, A. T. 2011. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Archives of toxicology*, 85, 241-72.
  10. Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V. & Dawson, K. T. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 367, 1087-97.
  11. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I. & Dawson, K. T. 2012. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 367, 1098-107.
  12. Gold, R., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Hutchinson, M., Kappos, L., Havrdova, E., MacManus, D. G., Yousry, T. A., Pozzilli, C., Selmaj, K., Sweetser, M. T., Zhang, R., Yang, M., Potts, J., Novas, M., Miller, D. H., Kurukulasuriya, N. C., Fox, R. J. & Phillips, T. J. 2017. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23, 253-65.
  13. Cohan, S. L., Moses, H., Calkwood, J., Tornatore, C., LaGanke, C., Smoot, K. E., Meka, V., Okwukenye, M., Hotermans, C., Mendoza, J. P., Mann, M. K. & Meltzer, L. A. 2018. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Multiple sclerosis and related disorders*, 22, 27-34.
  14. Kresa-Reahl, K., Repovic, P., Robertson, D., Okwukenye, M., Meltzer, L. & Mendoza, J. P. 2018. Effectiveness of Delayed-release Dimethyl Fumarate on Clinical and Patient-reported Outcomes in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Switching From Glatiramer Acetate: RESPOND, a Prospective Observational Study. *Clinical therapeutics*, 40, 2077-87.
  15. Gold, R., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Fox, R. J., Kappos, L., Chen, C., Parks, B. & Miller, C. 2020. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1756286420915005.
16. Moon, C. S. 2017. Estimations of the lethal and exposure doses for representative methanol symptoms in humans. *Annals of occupational and environmental medicine*, 29, 44.
  17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2021. Methanol: systemic agent U.S. Department of Health and Human Services. [https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard\\_29750029.html](https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750029.html).