



IQWiG-Berichte – Nr. 1322

Diroximelfumarat (multiple Sklerose) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-172
Version: 1.0
Stand: 30.03.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Diroximelfumarat (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.01.2022

Interne Auftragsnummer

A21-172

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Arnfin Bergmann, Praxis Dr. Bergmann, Neuburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Jutta Scheiderbauer und 1 weitere Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Diroximelfumarat, multiple Sklerose – schubförmige remittierende, Nutzenbewertung

Keywords

Diroximel fumarate, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1 Behandlungsdauer	20
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6 Versorgungsanteile	21
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	22
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	22
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	28
Anhang A	Suchstrategien.....	31
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diroximelfumarat.....	3
Tabelle 3: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diroximelfumarat.....	6
Tabelle 5: Liste der Studien des pU mit IFN-β 1a und Verfügbarkeit von patientenindividuellen Daten sowie Ausschlussgründe des pU für die weitere Berücksichtigung zur Durchführung eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien	9
Tabelle 6: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 7: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
DMSG	Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e. V.
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
Ig	Immunglobulin
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	multiple Sklerose
MSCRG	Multiple Sclerosis Collaborative Research Group
NTD	NeuroTransData
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig-remittierende multiple Sklerose)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Diroximelfumarat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.01.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Diroximelfumarat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.01.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diroximelfumarat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.	
b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und wählt Interferon(IFN)-β 1a als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Diroximelfumarat gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a ermöglicht.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit Diroximelfumarat durch und identifiziert dadurch die 1-armige Studie EVOLVE-MS-1. Da diese Studie keinen Vergleichsarm enthält, strebt der pU für den Vergleich mit IFN- β 1a einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mittels Propensity Score Matching auf Basis patientenindividueller Daten an. Hierfür konnte der pU 7 Studien identifizieren (5 Studien zu IFN- β 1a und 2 Studien zu pegyliertem IFN- β 1a). Von diesen Studien schätzt der pU 2 (Studie ADVANCE und Studie DECIDE) als potenziell relevant ein, er berücksichtigt jedoch nur die Studie DECIDE (IFN- β 1a) für den Vergleich mittels Propensity Score Matching. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch den Ausschluss der Studie ADVANCE (und ggf. auch weiterer Studien) ist der Studienpool des pU potenziell unvollständig. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse aus dem Vergleich der beiden Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Darüber hinaus liegen folgende weitere Kritikpunkte vor:

- Der Endpunkt Schübe ist in den beiden Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE unterschiedlich operationalisiert. Es ist daher vorstellbar, dass Schübe in der Studie EVOLVE-MS-1 aufgrund zusätzlich definierter Kriterien weniger häufig dokumentiert wurden als in der Studie DECIDE.
- Es lässt sich nicht beurteilen, ob der pU alle relevanten Confounder für das Propensity Score Matching identifiziert und berücksichtigt hat.
- Die Methodik zum Propensity Score Verfahren vom pU ist nicht derart beschrieben, dass die verschiedenen Schritte des angewendeten Verfahrens ausreichend genau nachvollzogen werden können. Zudem liegen keine Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Propensity Score Verfahren vor. Solche Sensitivitätsanalysen sind jedoch erforderlich um die bestmögliche Strukturgleichheit der Analysepopulationen für das gewählte Propensity Score Verfahren zu demonstrieren.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich zu IFN- β 1a als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Diroximelfumarat im Vergleich zu IFN- β 1a als zweckmäßiger Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Diroximelfumarat.

Tabelle 3: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.</p> <p>b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diroximelfumarat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.	
b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA und wählt Interferon(IFN)-β 1a als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 12 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Diroximelfumarat (Stand zum 12.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Diroximelfumarat (letzte Suche am 12.10.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Diroximelfumarat (letzte Suche am 12.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Diroximelfumarat (letzte Suche am 12.10.2021)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne Angabe zum Stand)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.10.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Diroximelfumarat (letzte Suche am 17.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Diroximelfumarat gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN- β 1a ermöglicht.

In Ermangelung direkt vergleichender Studien führt der pU eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit Diroximelfumarat durch. Hierdurch identifiziert er die 1-armige Diroximelfumarat-Studie EVOLVE-MS-1 [3,4].

Da die Studie EVOLVE-MS-1 keinen Vergleichsarm enthält, strebt der pU für den Vergleich mit IFN- β 1a einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mittels Propensity Score Matching an. Für die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit IFN- β 1a legt der pU daher fest, dass für diese patientenindividuelle Daten verfügbar sein müssen. Da der pU anhand dieser Kriterien keine Studien identifizieren konnte, hat er nachfolgend geprüft, ob er selber über Studien zu IFN- β 1a im Anwendungsgebiet verfügt, für die patientenindividuelle Daten vorliegen. Hierdurch konnte der pU 7 Studien identifizieren (5 Studien zu IFN- β 1a und 2 Studien zu pegyliertem IFN- β 1a). Von diesen Studien schätzt der pU 2 (Studie ADVANCE und Studie DECIDE) als potenziell relevant ein, er berücksichtigt jedoch nur die Studie DECIDE (IFN- β 1a) [5,6] für den Vergleich mittels Propensity Score Matching.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vorgelegten Daten des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie mit Diroximelfumarat (EVOLVE-MS-1)

Die Studie EVOLVE-MS-1 ist eine 1-armige, offene und multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit RRMS, die entweder bereits zuvor eine 5-wöchige Studie mit Diroximelfumarat und Dimethylfumarat (EVOLVE-MS-2 [7]) abgeschlossen hatten (in der Studie als „Rollover“ Patientinnen und Patienten bezeichnet) oder Patientinnen und Patienten ohne eine vorherige Behandlung mit Diroximelfumarat (in der Studie als „De Novo“ Patientinnen und Patienten bezeichnet). Die Patientinnen und Patienten sollten zwischen 18 und 65 Jahre alt und die RRMS entsprechend der revidierten McDonald-Kriterien von 2010 [8] diagnostiziert sein. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten neurologisch stabil und ohne Anzeichen eines Schubs innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn sein und einen Expanded-Disability-Status-Scale(EDSS)-Wert von maximal 6,0 aufweisen.

Insgesamt wurden 1057 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (Rollover: 464 Patientinnen und Patienten, davon 239 Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung mit Diroximelfumarat; De Novo: 593 Patientinnen und Patienten). Die Behandlung mit Diroximelfumarat erfolgte bis zu 96 Wochen. In der Studie wurden verschiedene Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Studienpool zu IFN- β 1a potenziell unvollständig

Für die Vergleichsseite hat der pU mehrere Studien mit IFN- β 1a identifiziert, für die ihm patientenindividuelle Daten vorliegen. Diese sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Liste der Studien des pU mit IFN-β 1a und Verfügbarkeit von patientenindividuellen Daten sowie Ausschlussgründe des pU für die weitere Berücksichtigung zur Durchführung eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Studie	Interventionen	Studiendauer Studienzeitraum (Jahre)	Ausschlussgründe des pU ^a
MSCRG-IFN-β-1a-Zulassungsstudie	IFN-β 1a (Avonex) vs. Placebo	Studiendauer: 104 Wochen Patienteneinschluss ab 1990 ^b	Studienzeitraum ^c
CHAMPS	IFN-β 1a (Avonex) vs. Placebo	Studiendauer: 156 Wochen Studienzeitraum: 1996–2000	Studienpopulation ^d Studienzeitraum ^c
Extensionsstudie CHAMPIONS	IFN-β 1a (Avonex)	Studiendauer: 521 Wochen Studienzeitraum: 2001–2003	Studienpopulation ^d Studiendesign ^e Studienzeitraum ^c
Dosis-Vergleichsstudie (European IFN-1a [Avonex] Dose-Comparison Study)	IFN-β 1a (Avonex)	Studiendauer: 156 Wochen Patienteneinschluss ab: 1996 ^b	Studienpopulation ^d Studiendesign ^e Studienzeitraum ^c
DECIDE	IFN-β 1a (Avonex) vs. Daclizumab	Studiendauer: 96–144 Wochen Studienzeitraum: 2010–2014	nicht zutreffend
ADVANCE	pegyliertes IFN-β 1a (Plegridy) vs. Placebo	Studiendauer: 96 Wochen Studienzeitraum: 2009–2013	nicht zutreffend
ATTAIN	pegyliertes IFN-β 1a (Plegridy)	Studiendauer: 96–104 Wochen Studienzeitraum: 2011–2015	Studiendesign ^e

a. Die Ausschlussgründe des pU beruhen auf den von ihm definierten Kriterien gemäß Tabelle 4-41 in Modul 4 A [9].
 b. Ein genaues Ende der Studienzeit konnte gemäß pU nicht identifiziert werden. Der pU geht aber davon aus, dass die Studie vor dem Jahr 2011 beendet wurde.
 c. Ausschlusskriterium des pU: Studienzeitraum vor 2011
 d. Ausschlusskriterium des pU: Studienpopulation außerhalb des Anwendungsgebiets
 e. Ausschlusskriterium des pU: Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktions- und Vergleichsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Metaanalyse
 IFN: Interferon; MSCRG: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Diese Studien überprüft der pU anhand der von ihm zusätzlich für einen indirekten Vergleich mittels Propensity Score Verfahren definierten Ein- / Ausschlusskriterien (siehe hierzu Modul 4 A Tabelle 4-41 [9]) für eine weitere Berücksichtigung. Diese Kriterien sind zum Teil nachvollziehbar (z. B. nur Berücksichtigung der zugelassenen Population im Anwendungsgebiet), zum Teil nicht ausreichend begründet (Ausschluss von Studien, die vor dem Jahr 2011 abgeschlossen wurden) oder aber fraglich (Ausschluss von Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung von RCT-Bedingungen für ein angestrebtes Propensity Score Verfahren). Dabei erscheint ein Ausschluss von Studien, die deutlich vor dem Jahr 2011 abgeschlossen wurden, z. B. wegen der über die Zeit geänderten Diagnosekriterien für multiple Sklerose (MS) grundsätzlich plausibel. Die Studien MSCRG IFN-β 1a, CHAMPS, CHAMPIONS sowie eine Dosis-Vergleichsstudie und die Studie ATTAIN schließt der pU aufgrund der 3 Kriterien Studienpopulation, Studiendesign und Studienzeitraum aus (siehe

hierzu auch Tabelle 5). Die Selektion durch den pU ist nicht überprüfbar, da zu diesen Studien keine weiteren Informationen im Dossier vorliegen.

Anhand der vom pU für die Durchführung eines indirekten Vergleiches definierten Ein- / Ausschlusskriterien werden lediglich die Studien DECIDE und ADVANCE vom pU als potenziell geeignet eingeschätzt. In der Studie DECIDE wurde IFN- β 1a und in der Studie ADVANCE pegyliertes IFN- β 1a verabreicht. Von diesen beiden Studien zieht der pU lediglich die Studie DECIDE für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien heran. In seinem Dossier legt der pU zu IFN- β 1a nur für die Studie DECIDE Quellen vor. Zu der Studie ADVANCE liegen im Dossier keinerlei Unterlagen vor, die Angaben des pU zur Studie ADVANCE können somit nicht überprüft werden.

Bei der Studie DECIDE handelt es sich um eine multizentrische und doppelblinde RCT zum Vergleich von IFN- β 1a mit Daclizumab bei Patientinnen und Patienten mit RRMS. Eingeschlossen wurden Erwachsene in einem Alter von 18 bis 55 Jahren, deren RRMS mittels der McDonald-Kriterien von 2005 diagnostiziert wurde [10]. Die Patientinnen und Patienten sollten zudem eine aktive Erkrankung aufweisen. Diese war definiert als mindestens 2 klinische Schübe in den letzten 3 Jahren mit mindestens 1 klinischen Schub in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung oder als mindestens 1 klinischer Schub und mindestens 1 neue Läsion nachgewiesen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) innerhalb der letzten 2 Jahre mit mindestens 1 Ereignis in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung. Zudem war ein EDSS-Wert von maximal 5,0 erforderlich.

Insgesamt wurden 1841 Patientinnen und Patienten im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Die Behandlung mit IFN- β 1a bzw. Daclizumab erfolgte maximal über einen Zeitraum von 96 bis 144 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie ist die jährliche Schubrate. Sekundäre Endpunkte sind weitere Endpunkte zur Morbidität sowie Nebenwirkungen.

Der pU begründet seine Auswahl der Studie DECIDE einerseits damit, dass aufgrund von Unterschieden in der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakologie und Galenik der Substanzen IFN- β 1a und pegyliertes IFN- β 1a eine robuste Vergleichbarkeit für eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien nicht sichergestellt werden könne. Andererseits argumentiert der pU, dass im IFN- β -1a-Arm der Studie DECIDE eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten als im Arm mit pegyliertem IFN- β 1a der Studie ADVANCE (922 Patientinnen und Patienten vs. 512 Patientinnen und Patienten) behandelt wurden.

Der Ausschluss der Studie ADVANCE ist nicht sachgerecht. Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff IFN β -1a sind alle Fertigarzneimittel unabhängig von der Applikationsform und Applikationsfrequenz zu berücksichtigen, da keines der Arzneimittel regelhaft dem anderen vorzuziehen ist [11]. Somit ist auch die Studie ADVANCE, in der im Gegensatz zur Studie DECIDE die pegylierte Form von IFN- β 1a verabreicht wurde, potenziell relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Im Zuge des

angestrebten Propensity Score Verfahrens wäre es daher sachgerecht und erforderlich gewesen, alle Patientinnen und Patienten der relevanten Studien zu berücksichtigen.

Insgesamt ist der Studienpool des pU durch den Ausschluss der Studie ADVANCE (und ggf. auch weiterer Studien wie ATTAIN) potenziell unvollständig. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse aus dem Vergleich der beiden Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE werden für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Weitere Kritikpunkte

Ungeachtet des potenziell unvollständigen Studienpools ergeben sich weitere Kritikpunkte. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Endpunkt Schübe ist in den beiden Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE unterschiedlich operationalisiert

In der vorliegenden Datensituation des Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist es für die in die Bewertung einfließenden Endpunkte erforderlich, dass diese zwischen den berücksichtigten Studien hinreichend ähnlich operationalisiert sind.

In den Studien EVOLVE-MS-1 und DECIDE wurde der Endpunkt Schübe definiert als neue oder erneut aufgetretene neurologische Symptome, die nicht in Verbindung mit Fieber oder einer Infektion stehen und mindestens 24 Stunden anhalten. In der Studie DECIDE mussten die Symptome zusätzlich durch neu festgestellte objektive neurologische Befunde eines unabhängig untersuchenden Neurologen bestätigt werden. In der Studie EVOLVE-MS-1 wurden hingegen Kriterien definiert, die einen Einbezug des EDSS vorsahen. Neurologische Symptome wurden demnach nur dann als Schub gewertet, wenn zusätzlich zur allgemeinen Schubdefinition mindestens 1 der folgenden Kriterien zutraf:

- neue objektive neurologische Befunde, die nach Beurteilung durch den behandelnden Neurologen funktionell mit den Befunden auf der EDSS (durchgeführt innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn) übereinstimmen und mit einem Anstieg von 0,5 Punkte im Gesamtscore gegenüber der vorherigen Visite einhergehen
- Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte in einem funktionellen System des EDSS mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen
- Anstieg des Scores um ≥ 1 Punkt in 2 funktionellen Systemen des EDSS mit Ausnahme von Blasenfunktions- und kognitiven Veränderungen

Insgesamt ist somit ersichtlich, dass sich die Operationalisierungen des Endpunkts Schübe zwischen beiden Studien unterscheiden. Aufgrund der zusätzlich definierten Kriterien in der Studie EVOLVE-MS-1 ist es vorstellbar, dass Schübe in dieser Studie weniger häufig dokumentiert wurden als in der Studie DECIDE.

Confounder-Identifizierung für das Propensity Score Matching

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, in der Effektschätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Zudem muss das zugrundeliegende Vorgehen zur Identifikation der Confounder ausreichend dokumentiert sein.

Der pU bezieht sich bei der Confounder-Identifikation zunächst auf eine Übersichtsarbeit zur Anwendung und Qualität von Propensity Score Methoden im Anwendungsgebiet der MS von Karim 2020 [12]. In dieser werden die in den zugrunde liegenden Studien am häufigsten berücksichtigten Confounder benannt. In der Übersichtsarbeit Karim 2020 war der Zeitraum für die Suche nach Studien auf die Jahre 2013 bis 2018 eingeschränkt. Der pU aktualisiert deshalb die Informationsbeschaffung für die Zeit ab 2018 und identifiziert 24 weitere Publikationen. Zusätzlich hat der pU die in den Nutzenbewertungsverfahren der Jahre 2011 bis 2021 im Indikationsgebiet der MS am häufigsten verwendeten Subgruppen sowie mögliche Effektmodifikatoren gemäß Berichtsplan zu Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver RRMS [13] aufgeführt. Aus den identifizierten Confoundern trifft der pU eine Auswahl und legt diese 1 klinischen Experten zur Validierung vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Im Dossier des pU liegen keine Angaben dazu vor, wie die Übersichtsarbeit Karim 2020 identifiziert wurde. Folglich ist somit auch unklar, ob das Vorgehen des pU geeignet ist, relevante Confounder systematisch zu identifizieren. Zudem wird in Karim 2020, wie auch bei der Informationsbeschaffung des pU nur mit dem Begriff „Propensity Score“ gesucht. Dadurch ist die Informationsbeschaffung nach Beobachtungsstudien, welche wichtige Quellen für die Identifizierung der relevanten Confounder sein können, stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass der pU lediglich die am häufigsten verwendeten Effektmodifikatoren der vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der MS benennt. Der pU macht keine Angaben dazu, welchen Trennwert er hierbei berücksichtigt hat. Auf in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren identifizierte aber seltener betrachtete Effektmodifikatoren geht der pU nicht ein. Er benennt diese weder in Modul 4 A, noch argumentiert er, warum diese im vorliegenden Verfahren keine Berücksichtigung finden. Insgesamt lässt sich somit nicht beurteilen, ob der pU alle relevanten Confounder identifiziert und berücksichtigt hat.

Propensity Score Verfahren

Für den Vergleich von Diroximelfumarat (EVOLVE-MS-1) mit IFN- β 1a (DECIDE) verwendet der pU für das Matching ein 1:1 Greedy Matching ohne Ersetzung und einen Caliper-Wert von 0,2 der gepoolten Standardabweichung (SD) des Logit des Propensity Scores. Der pU benennt zwar allgemein Vorteile dieses Verfahrens, er liefert jedoch keine Begründung, warum

andere Verfahren im vorliegenden Fall weniger geeignet sind. Zudem liegen keine Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Propensity Score Verfahren vor. Solche Sensitivitätsanalysen sind jedoch erforderlich um die bestmögliche Strukturgleichheit der Analysepopulationen für das gewählte Propensity Score Verfahren zu demonstrieren.

Insgesamt ist die Methodik vom pU in Modul 4 A nicht derart beschrieben, dass die verschiedenen Schritte des angewendeten Propensity Score Verfahrens ausreichend genau nachvollzogen werden können. Auch in Modul 5 liegen mit Ausnahme des Programmcodes keine weiteren Angaben zur Methodik vor. Es kann somit nicht beurteilt werden, ob die vom pU verwendete Methodik ohne vorherige Kenntnisse der Daten festgelegt wurde.

Darüber hinaus liegen folgende weitere spezifische Aspekte vor:

- Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben dazu, dass der Caliper-Wert für das Propensity Score Matching gemäß Programmcode für die Efficacy-Population nachträglich angepasst wurde um ein angemessenes Matching der Patientinnen und Patienten bzgl. des Confounders „Alter“ zu erreichen.
- Der pU benennt im Programmcode für das Propensity Score Matching die Variable „Baseline Normalized Brain Volume“ als Confounder, berücksichtigt diese aber beim Matching nicht. In Modul 4 A des Dossiers bleibt diese Variable als möglicher Confounder unerwähnt.
- Für die Auswertungen sowohl der Nutzen- als auch der Schadenendpunkte verwendet der pU nach Angabe in Modul 4 A jeweils eine Population von Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis von Diroximelfumarat oder IFN β -1a erhalten haben. Im Programmcode werden hingegen 2 Populationen (Safety- bzw. Efficacy-Population) separat mittels Propensity Scores gematcht. Somit werden dem Programmcode nach unterschiedlich definierte Populationen zur Auswertung der jeweiligen Endpunkte herangezogen.
- Im IFN- β -1a-Arm der Studie DECIDE erhielt etwa die Hälfte der vorbehandelten Patientinnen und Patienten bereits IFN- β 1a. Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollten die Patientinnen und Patienten zudem eine aktive Erkrankung aufweisen. Unter Berücksichtigung der S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der MS, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein(MOG)-Immunglobulin(Ig)G-assoziierten Erkrankungen aus dem Jahr 2021 [14] ist für solche Patientinnen und Patienten ein Therapiewechsel angezeigt. Darüber hinaus wurden im IFN- β -1a-Arm der Studie DECIDE auch Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Erkrankung (22 %) eingeschlossen, die nicht von der zu bearbeitenden Fragestellung umfasst sind, sofern es sich dabei um vorbehandelte Patientinnen und Patienten handelt. Zu diesem kombinierten Anteil liegen keine Informationen vor. Der pU schließt diejenigen Patientinnen und Patienten, die nicht von der Fragestellung umfasst sind, nicht aus. Es ist unklar, wie hoch der Anteil dieser in der gematchten, für die Analysen herangezogenen Population letztlich ist.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich zu IFN- β 1a als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Diroximelfumarat im Vergleich zu IFN- β 1a als zweckmäßiger Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	IFN-β 1a oder IFN- β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.</p> <p>b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis seiner vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die MS stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Diroximelfumarat [15] in Verbindung mit den Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demnach besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

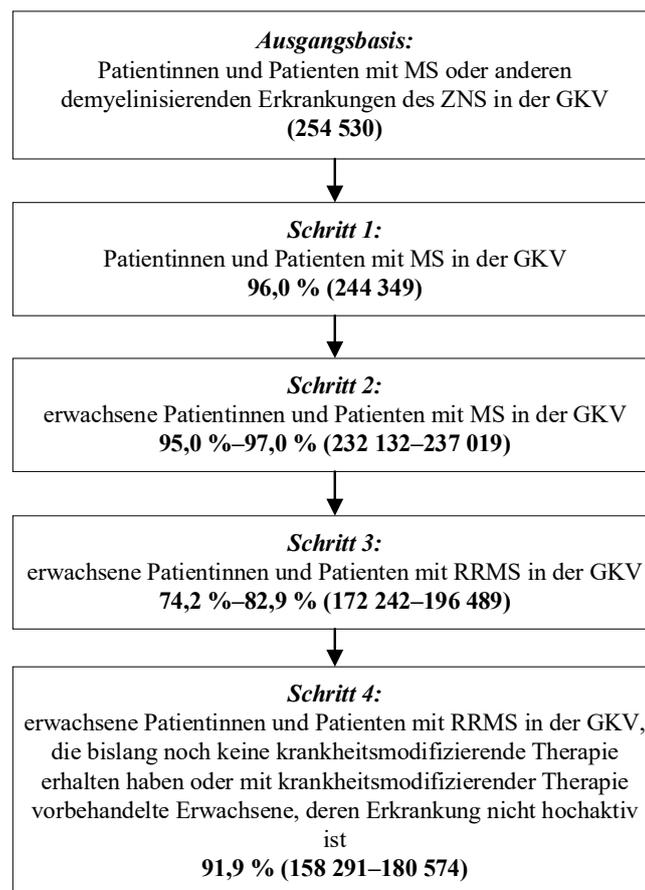
Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es derzeit keine Möglichkeit gibt, die MS zu heilen, und berichtet u. a. über verfügbare Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet und deren Limitationen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MS: multiple Sklerose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose; ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stützt sich der pU auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung (BAS; bis Ende 2019: Bundesversicherungsamt), die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Laut pU wird im herangezogenen Jahresausgleichsbescheid für das Ausgleichsjahr 2019 die MS zusammen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) 072 (MS ohne Dauermedikation) und HMG 234 (MS mit Dauermedikation) abgebildet [16]. Diese beinhalten die Diagnosecodes G35.- bis G37.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), die zusätzlich zur MS auch andere demyelinisierende Erkrankungen des ZNS umfassen. Anhand der Anzahl der Versichertentage in HMG 072 und

HMG 234 berechnet der pU unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 durchgängig 365 Tage versichert waren, eine Anzahl von 254 530 Patientinnen und Patienten mit MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS in der GKV.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose (G35.-gemäß ICD-10-GM) an allen Patientinnen und Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS verweist der pU auf das Dossier zu Teriflunomid aus dem Jahr 2013 [17], in dem auf Basis einer Anfrage an das BAS ein Anteil von 4 % für Patientinnen und Patienten mit einer anderen demyelinisierenden Erkrankung für das Jahr 2010 berichtet wurde. Dementsprechend setzt der pU für Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose an allen Patientinnen und Patienten in den HMG 072 und HMG 234 einen Anteil von 96,0 % an und berechnet somit eine Anzahl von 244 349 Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV

Für die weitere Eingrenzung der Zielpopulation auf Erwachsene zieht der pU ein narratives Review von Stark et al. (2009) [18] heran, in dem berichtet wird, dass sich die MS in ca. 3 % bis 5 % der Fälle vor dem 16. Geburtstag entwickelt. Dementsprechend setzt der pU eine Spanne von 95,0 % bis 97,0 % für den Anteil der Erwachsenen an allen Patientinnen und Patienten mit MS aus dem vorherigen Schritt an.

Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 232 132 bis 237 019 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS in der GKV.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV

Der pU zieht eine Spanne von 74,2 % bis 82,9 % für den Anteil der RRMS heran.

Die Untergrenze entnimmt der pU aus einer Publikation von Flachenecker et al. (2020), die auf Basis von Daten der Jahre 2014 bis 2018 des MS-Registers der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e. V. (DMSG) einen Anteil von 74,2 % der Patientinnen und Patienten mit RRMS an 18 030 Patientinnen und Patienten im MS-Register angibt [19].

Als Obergrenze verwendet der pU einen Anteil von 82,9 % aus einer von Celgene beauftragten Analyse des MS-Registers des NeuroTransData(NTD)-Verbunds, die im Dossier zu Ozanimod bereits herangezogen wurde [20]. Beim NTD handelt es sich laut pU um einen Zusammenschluss von 66 neurologisch / psychiatrisch tätigen Praxen in Deutschland, die zusammen pro Jahr etwa 600 000 Patientinnen und Patienten betreuen. In die Analyse wurden die Daten von gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit einer MS-Diagnose eingeschlossen, die zum Stichtag 31.12.2018 im NTD-Register erfasst waren und für die im Jahr 2018 mindestens 1 Visite dokumentiert ist. Demnach weisen in der NTD-Registeranalyse zum Stichtag 31.12.2018 von 10 697 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MS 8867 eine schubförmig remittierende Verlaufsform auf.

Übertragen auf das Ergebnis des vorangegangenen Schritts berechnet der pU eine Anzahl von 172 242 bis 196 489 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV.

Schritt 4: abschließende Eingrenzung auf die GKV-Zielpopulation

Abschließend grenzt der pU die Population aus dem vorherigen Schritt weiter ein auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

Für diesen Schritt zieht der pU erneut die von Celgene beauftragte Analyse des MS-Registers des NTD-Verbunds heran [20]. Bei den verwendeten Aufgreifkriterien in der NTD-Registeranalyse handelt es sich laut pU des Dossiers von Ozanimod [20] um die zur Identifikation relevanter Patientinnen und Patienten in den Studien SUNBEAM und RADIANCE B verwendeten Kriterien. Demnach liegt bei 91,9 % von 3608 Patientinnen und Patienten mit RRMS, bei denen für das Jahr 2018 mindestens 1 MRT-Untersuchung dokumentiert ist, entweder keine bzw. keine angemessene Vorbehandlung vor, oder die Patientinnen und Patientinnen weisen unter Vorbehandlung keine hohe Krankheitsaktivität auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 schätzt der pU somit eine Anzahl von 158 291 bis 180 574 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. In der Gesamtschau – unter Berücksichtigung weiterer Verfahren – ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere Aspekte werden nachfolgend näher erläutert:

Zu Schritt 2: Anteil Erwachsener

Die vom pU herangezogene Publikation von Stark et al. (2009) [18] wurde bereits in vorangegangenen Verfahren verwendet [21,22]. Von den in der Publikation zitierten Quellen bezieht sich lediglich 1 Quelle auf Deutschland, in der Daten aus einer einzelnen Klinik für die Jahre 1975 bis 1991 ausgewertet wurden [23]. Im vorherigen Dossier zu Ozanimod aus dem Jahr 2020 wurde ein Anteil von 99,9 % auf Basis einer Auswertung des NTD-Registers verwendet [20]. In Anbetracht der aktuelleren und umfassenderen Datenbasis der Auswertung des NTD-Registers [20] sowie weiteren Quellen mit Angaben zur Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit MS in Deutschland [24,25] ist der Anteil Erwachsener näher bei der oberen Grenze (97,0 %) oder höher zu erwarten [20].

Zu Schritt 3: Anteil RRMS

Der pU verwendet eine Spanne von 74,2 % [19] bis 82,9 % [20] für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS in der GKV. Im Vergleich zu den Angaben aus dem Dossier zu Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 mit einem Anteil von u. a. 60,1% für die RRMS [21] liegen

die vorliegenden Angaben höher. Die Annahme höherer Anteilswerte erscheint vor dem Hintergrund aktueller Publikationen [26] plausibel.

Zu Schritt 4: abschließende Eingrenzung auf die GKV-Zielpopulation

Die folgenden, in der Dossierbewertung zu Ozanimod [27] bereits beschriebenen Unsicherheiten sind auch hier zutreffend:

- Es existiert derzeit keine einheitliche Definition für eine hohe Krankheitsaktivität, worauf auch der pU hinweist. Bei Verwendung unterschiedlicher Aufgreifkriterien können sich somit unterschiedliche Anteilswerte ergeben.
- Für die Mehrheit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RRMS im NTD-Register steht keine Information zu MRT-Untersuchungen zu Verfügung, weshalb sie nicht in die Auswertung einbezogen wurden.

Einordnung in vergangenes Verfahren

In früheren Verfahren wurden die Patientenzahlen aus dem Verfahren von Ocrelizumab aus dem Jahr 2018 [21] zugrunde gelegt [28]. In diesen Berechnungen ist u. a. ein Anteil von 60,1% für die RRMS eingeflossen. Vor dem Hintergrund aktuell höherer Anteilswerte für die RRMS (siehe zu Schritt 3) ist es plausibel, dass die Patientenzahlen mittlerweile höher liegen können. Zusammenfassend ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren aufgrund der in Schritt 4 beschriebenen Punkte unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz der MS in den kommenden 5 Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Interferon beta-1a (IFN-β 1a) oder
- Interferon beta-1b (IFN-β 1b) oder
- Glatirameracetat oder
- Dimethylfumarat oder
- Teriflunomid oder

- Ocrelizumab

unter Berücksichtigung der Zulassung.

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat macht der pU Angaben für unterschiedliche Präparate sowie für IFN- β 1a und IFN- β 1b für unterschiedliche Darreichungsformen. In der nachfolgenden Bewertung wird jeweils das wirtschaftlichste Präparat bzw. die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Die Kosten unterscheiden sich teilweise zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren. Die Angaben des pU beziehen sich auf die Folgejahre. Dies ist nachvollziehbar, da es sich bei der RRMS um eine chronische Erkrankung handelt und den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [15,29-32].

Angaben zu den Kosten von Dimethylfumarat und Teriflunomid finden sich nicht in Modul 3A.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Diroximelfumarat und den vom pU berücksichtigten Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [15,29-32].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Diroximelfumarat und den vom pU berücksichtigten Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nachvollziehbar und entsprechen den jeweiligen Fachinformationen [15,29-32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Diroximelfumarat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der von ihm berücksichtigten Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder. Bei IFN- β 1b steht eine wirtschaftlichere Packungsgröße zu Verfügung. Bei Glatirameracetat steht ein Präparat zu Verfügung, das wirtschaftlicher ist als die vom pU berücksichtigten Präparate.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Diroximelfumarat, IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für Glatirameracetat entspricht dies der Fachinformation [31]. Für die weiteren Wirkstoffe veranschlagt der pU keine Kosten für beispielsweise die Bestimmung des großen Blutbilds [15] und die Überwachung der Leberfunktion [29,30].

Der pU setzt für Ocrelizumab je Folgejahr Kosten für eine Prämedikation mit Methylprednisolon an. Laut Fachinformation [32] ist vor jeder Infusion mit Ocrelizumab im Rahmen der Prämedikation zusätzlich ein Antihistaminikum zu geben. Für Letzteres ist der Fachinformation, wie vom pU auch festgestellt, keine konkretisierende Angabe zur Dosierung zu entnehmen, sodass er hierfür keine Kosten beziffert. Außerdem berücksichtigt der pU für Ocrelizumab keine Kosten für Leistungen der praxisklinischen Betreuung sowie keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Diroximelfumarat Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 12 353,98 €. Diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Glatirameracetat beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Ocrelizumab beinhalten die angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten liegen für IFN- β 1a in einer plausiblen Größenordnung und sind für Ocrelizumab plausibel.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für IFN- β 1b sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt. Die Arzneimittelkosten für Glatirameracetat sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht.

Für IFN- β 1a, IFN- β 1b und Ocrelizumab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Ocrelizumab berücksichtigt der pU keine Kosten gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt korrekt die Kontraindikationen von Diroximelfumarat gemäß der Fachinformation [15] wieder. Laut pU gibt es keine Hinweise, dass durch die Kontraindikationen relevante Einschränkungen der Anwendungshäufigkeit zu erwarten sind. Der pU nimmt an, dass Diroximelfumarat überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird. Da Diroximelfumarat noch nicht im deutschen Versorgungskontext etabliert ist, kann laut pU zum jetzigen Zeitpunkt keine Abschätzung des zu erwartenden veränderten Versorgungsanteils vorgenommen werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	IFN-β 1a oder IFN-β 1b oder Glatirameracetat oder Dimethylfumarat oder Teriflunomid oder Ocrelizumab unter Berücksichtigung der Zulassung	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.</p> <p>b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Diroximelfumarat	Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist ^b	158 291–180 574	In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten unsicher.
<p>a. Angabe des pU b. Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Diroximelfumarat wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Diroximelfumarat darstellen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Diroximelfumarat	Erwachsene mit RRMS, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist	12 353,98	0		12 353,98	Die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
IFN-β 1a		20 343,67	0		20 343,67	Die Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
IFN-β 1b		17 151,07	0		17 151,07	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da es eine wirtschaftlichere Packungsgröße gibt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Glatirameracetat		13 121,95	0		13 121,95	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da es ein wirtschaftlicheres Präparat gibt.
Dimethylfumarat		-				keine Angaben in Modul 3 A
Teriflunomid						
Ocrelizumab		25 238,54	37,62	0	25 276,16	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN: Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RRMS: schubförmig-remittierende multiple Sklerose						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.*

- 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.“

„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.““

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler* 2020; 26(13): 1729-1739. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458519881761>.
4. Palte MJ, Wehr A, Tawa M et al. 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. *Adv Ther* 2019; 36(11): 3154-3165.
5. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1418-1428. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501481>.
6. Biogen. Multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, monotherapy, active-control study to determine the efficacy and safety of daclizumab high yield process (DAC HYP) versus Avonex (Interferon β -1a) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis; study 205MS301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
7. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs* 2020; 34(2): 185-196. <https://dx.doi.org/10.1007/s40263-020-00700-0>.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.22366>.
9. Biogen. Diroximelfumarat (Vumerity); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/779/#dossier>].

10. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840-846.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Diroximelfumarat (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose): zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/779/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
12. Karim ME, Pellegrini F, Platt RW et al. The use and quality of reporting of propensity score methods in multiple sclerosis literature: A review. *Mult Scler* 2020: 1352458520972557. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458520972557>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose; Berichtsplan [online]. 2021 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-60_multiple-sklerose_berichtsplan_v2-1.pdf.
14. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen [online]. 2021. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien>.
15. Biogen Netherlands. Fachinformation Vumerity (Stand: November 2021).
16. Bundesamt für Soziale Sicherung. Risikogruppenanteile Ausgleichsjahr 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2022]. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile/20201116Risikogruppenanteile_Jahresausgleich_2019.xlsx.
17. Sanofi-Aventis Groupe. Teriflunomid (AUBAGIO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/81/#tab/dossier>.
18. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157(1): 67-80.
19. Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K et al. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88(07): 436-450.
20. Celgene. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ozanimod (Zeposia) - Modul 3 A [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3831/2020-07-10_Modul3A_Ozanimod.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ocrelizumab (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-06_Ocrelizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ponesimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-159_ponesimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Sindern E, Haas J, Stark E et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(3): 280-284. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05086.x>.
24. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; 2017.
25. Frahm N, Peters M, Batzing J et al. Prevalence of pediatric multiple sclerosis in Germany: A nationwide population-based analysis. *Eur J Neurol* 2021; 28(9): 3173-3176. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.15015>.
26. MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH. Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V., Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 02.03.2022]. URL: https://www.msregister.de/fileadmin/resources/public/documents/publications/reports/Report_Bericht_2020_V32_Online.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ozanimod (multiple Sklerose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-59_ozanimod_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose) [online]. 2021 [Zugriff: 02.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf.
29. Biogen Netherlands. Fachinformation AVONEX 30 Mikrogramm (Stand: September 2019).
30. Novartis Europharm. Fachinformation Extavia (Stand: Oktober 2020).
31. Mylan Germany. CLIFT 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022557>.
32. Roche Pharma. Fachinformation Ocrevus (Stand: April 2021).

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
diroximel fumarate OR BIIB-098 OR ALKS-8700

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(diroximel fumarate*) OR BIIB-098 OR BIIB098 OR (BIIB 098) OR ALKS-8700 OR ALKS8700 OR (ALKS 8700)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
diroximel fumarate OR BIIB-098 OR BIIB098 OR BIIB 098 OR ALKS-8700 OR ALKS8700 OR ALKS 8700

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bergmann, Arnfin	nein						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?