

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dimethylfumarat (TecfideraTM)

Biogen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metabolisierung von DMF zum aktiven Metaboliten MMF (eigene Darstellung).....	6
Abbildung 2: Dimethylfumarat: Postulierter Wirkmechanismus (eigene Darstellung).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP450	Cytochrome P450 (Zytochrom P450)
DMF	Dimethylfumarat
MMF	Monomethylfumarat
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 0 (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

Wirkstoff:	Dimethylfumarat
Handelsname:	Tecfidera™
ATC-Code:	L04AX07

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.

Details zum Wirkmechanismus von DMF

Der exakte Wirkmechanismus von DMF ist nicht vollständig bekannt. Die vielfältigen pathophysiologischen Prozesse bei 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 [2-5].

DMF zeigt neben antiinflammatorischen auch antioxidative Effekte. Damit wirkt es auf Faktoren, die vermutlich an der Pathogenese der MS beteiligt sind. Da DMF über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem übergehen kann, reduziert DMF Entzündungsreaktionen sowohl in peripheren als auch in zentralen Zellen des Nervensystems. [1]. DMF wird oral eingenommen, eine Verabreichungsform, die von RRMS-Patienten bevorzugt wird [6; 7]. Gerade bei pädiatrischen Patienten ist eine orale Gabe von Vorteil.

Dimethylfumarat: Postulierter Wirkmechanismus

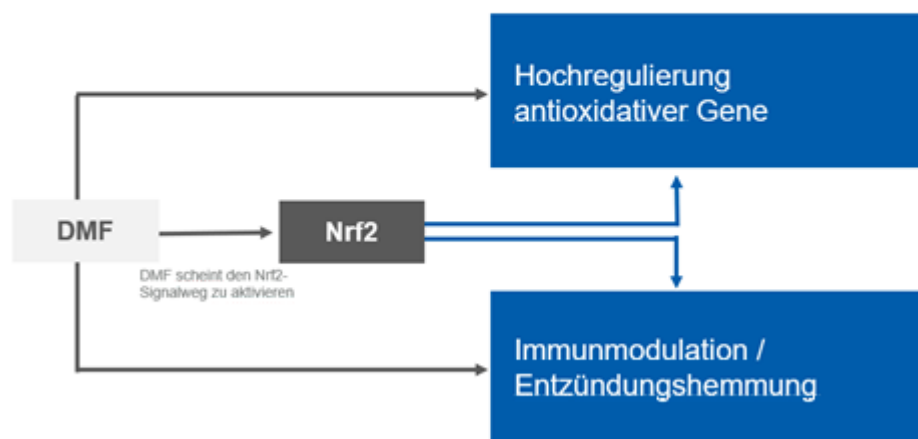


Abbildung 2: Dimethylfumarat: Postulierter Wirkmechanismus (eigene Darstellung)

Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die pharmakodynamische Wirkung von DMF anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt wird [8].

Dies 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 [1].

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].

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 ^a
Tecfidera™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.	nein	Zulassungserweiterung zur pädiatrischen Anwendung ^b : 13.05.2022	B
keine weiteren Anwendungsgebiete	---	---	---
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Erstzulassung: 30.01.2014			

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 Tecfidera™-Fachinformation [1].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Anwendungsgebiet bis zur Indikationserweiterung: Tecfidera™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet.	Erstzulassung: 30.01.2014
Zulassungserweiterung pädiatrische Indikation: Tecfidera™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet	Zulassungserweiterung pädiatrische Indikation: 13.05.2022
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.

Die Angaben zu weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten von DMF entstammen der Tecfidera™-Fachinformation [1].

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 Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™, sowie Publikationen aus Fachzeitschriften.

Sonstige Angaben wurden einer internen Informationssammlung der Biogen GmbH entnommen.

Abschnitt 2.2

Die Angaben entstammen der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™, 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Biogen Netherlands B.V. 2022. Fachinformation Tecfidera™ 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln (Stand Mai 2022).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Visser, L. A., Louapre, C., Uyl-de Groot, C. A. & Redekop, W. K. 2020. Patient needs and preferences in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 39, 101929.
7. Hincapie, A. L., Penm, J. & Burns, C. F. 2017. Factors Associated with Patient Preferences for Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23, 822-30.
8. Baird, L. & Dinkova-Kostova, A. T. 2011. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Archives of toxicology*, 85, 241-72.