

IQWiG-Berichte – Nr. 231

**Dimethylfumarat –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-14
Version: 1.0
Stand: 30.07.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dimethylfumarat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.04.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-14

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Ralf Bender
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Sibylle Sturtz
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Dimethylfumarat, Multiple Sklerose – Schubförmige, Nutzenbewertung

Keywords: Dimethyl Fumarate, Multiple Sclerosis – Relapsing-Remitting, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	33
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	33
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	33
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	33
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
3	Kosten der Therapie	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	35
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	36
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten.....	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	37
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	37
3.2.6	Versorgungsanteile	37
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	37
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	38
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	38
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	38
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	39
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	39
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	39

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
6	Literatur	43
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 3: Paarweise direkte Vergleiche von Interventionen (Intervention 1 [Spalten] vs. Intervention 2 [Zeilen]) der in der Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studien.....	8
Tabelle 4: Anteil von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der placebokontrollierten Studien in der Netzwerk Meta-Analyse	10
Tabelle 5: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Einschlusskriterien des pU für Studien des indirekten Vergleiches (Intervention bzw. Vergleichstherapie).....	15
Tabelle 7: Verfügbare Vergleiche von Interventionen in den eingeschlossenen Studien der Netzwerk Meta-Analyse.....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif).....	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)	24
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)	26
Tabelle 11: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DMF	Dimethylfumarat
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLMMs	generalized linear mixed models (generalisierte lineare gemischte Modelle)
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
i. m.	intramuskulär
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFN β -1a	Interferon beta-1a
IFN β -1b	Interferon beta-1b
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OTC	over the counter
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	relapsing remitting multiple sclerosis (schubförmig-remittierende Multiple Sklerose)
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Dimethylfumarat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, 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 Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dimethylfumarat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat (DMF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt: Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatiramacetat (GA).

Der pU wählt Interferon beta-1a (IFN β -1a) unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf IFN β -1a, 44 μ g subkutan (s. c.) (Rebif), eines der Präparate mit diesem Wirkstoff. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN β -1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen, d. h. zusätzlich auch ein weiteres Präparat mit diesem Wirkstoff – IFN β -1a, 30 μ g intramuskulär (i. m.) (Avonex). Der Studienpool des pU für den direkten Vergleich wird durch dieses Vorgehen nicht beeinflusst (keine direkt vergleichenden Studien verfügbar). Als Folge der Einschränkung der Vergleichstherapie legt der pU jedoch einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich zum Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β -1a) vor.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt eine Netzwerk Meta-Analyse zum indirekten Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) in Modul 4 des Dossiers vor. Dafür recherchiert der pU ein Netzwerk aus DMF, IFN β -1a (s. c. und i. m.), IFN β -1b, GA und Placebo. In die Netzwerk Meta-Analyse wurden insgesamt 14 Studien eingeschlossen. Dieser Studienpool enthielt Behandlungsarme mit DMF, IFN β -1a, IFN β -1b, GA und Placebo. Die verschiedenen Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a (s. c. [Rebif] und i. m. [Avonex]) sowie deren mögliche Dosierungen (44 μ g bzw. 22 μ g s. c. [Rebif]) wurden in dem Netzwerk separat betrachtet.

Der vorgelegte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber IFN β -1a aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig.
- Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet.
- Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.

Indirekter Vergleich inhaltlich unvollständig

Obwohl das Netzwerk den Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit grundsätzlich ermöglicht (IFN β -1a in allen Applikationsformen), präsentiert der pU in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) und bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β -1a) nur teilweise ab. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist damit inhaltlich unvollständig.

Netzwerk Meta-Analysen basieren auf einem ungeeigneten statistischen Modell

Die Netzwerk Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (generalized linear mixed models [GLMMs]) durchgeführt. Dabei wurde in den vorgelegten GLMMs der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert. Die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt kann zu einem cross-level bias (auch ecological bias genannt) führen und zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass diese kleiner werden als bei einem meta-analytischen Modell mit ausschließlich festen Effekten. Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen basieren somit nicht auf einem adäquaten statistischen Modell.

Ungeeignete Überprüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft.

Zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme vergleicht der pU die Methodik der Studien und die Charakteristika der Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien qualitativ

miteinander. Aus dieser Betrachtung leitet der pU ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. So spricht z. B. die große Spannweite der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %) gegen eine Ähnlichkeit der Studien. Zusätzlich kann auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Die Ähnlichkeitsannahme ist damit entgegen der Einschätzung des pU verletzt.

Die Homogenität wurde vom pU mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren geprüft. Dieses Vorgehen ist ungeeignet. Des Weiteren war auch die Überprüfung der Konsistenzannahme nicht adäquat, weil keine Kriterien für die Verletzung der Konsistenzannahmen genannt wurden und die Überprüfung nur für 2 ausgewählte Vergleiche und damit unvollständig durchgeführt wurde.

Zusammenfassung

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils 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. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Beta-Interferon 1a 44 µg s. c. (Rebif) eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat (DMF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.

Der pU wählt Interferon beta-1a (IFN β -1a) unter den vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf IFN β -1a, 44 μ g subkutan (s. c.) (Rebif [3]), eines der Präparate mit diesem Wirkstoff. Die zum Vergleich mit Rebif ausgestaltete Recherche nach direkt vergleichenden Studien mit DMF würde aufgrund der Selektionskriterien Studien mit dem weiteren Präparat mit diesem Wirkstoff – IFN β -1a, 30 μ g intramuskulär (i. m.) (Avonex [4]) – nicht identifizieren². Gemäß der Festlegung des G-BA auf Stoffebene sind jedoch alle IFN β -1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen. Der Studienpool des pU für den direkten Vergleich wird durch dieses Vorgehen nicht beeinflusst (keine direkt vergleichenden Studien verfügbar). Als Folge der Einschränkung der Vergleichstherapie legt der pU jedoch einen inhaltlich unvollständigen indirekten Vergleich zum Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β -1a) vor (siehe Abschnitt 2.3 und 2.7.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier³:

- Studienliste zu DMF (bis zum 07.01.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu DMF (letzte Suche am 16.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu DMF (letzte Suche am 02.12.2013)

² Die Recherche für den vorgelegten indirekten Vergleich wurde dabei nicht auf Rebif beschränkt.

³ Der maßgebliche Zeitpunkt für die Recherche ist der Marktzugang in Deutschland am 01.03.2014.

- bibliografische Literaturrecherche zu DMF, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Interferon beta-1b (IFN β -1b) und Glatirameracetat (GA) (indirekter Vergleich; letzte Suche am 12.12.2013)
- Suche in Studienregistern zu DMF, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie IFN β -1b und GA (indirekter Vergleich; letzte Suche am 02.12.2013)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DMF (letzte Suche am 16.05.2014)

Die vom pU vorgelegten Daten sind für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt eine Netzwerk Meta-Analyse zum indirekten Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) in Modul 4 des Dossiers vor.

Dafür recherchiert der pU ein Netzwerk aus DMF, IFN β -1a (s. c. und i. m.), IFN β -1b, GA und Placebo. In die Netzwerk Meta-Analyse wurden insgesamt 14 Studien eingeschlossen (DEFINE [5], CONFIRM [6], BECOME [7,8], BEYOND [9], Bornstein [10], Calabrese [11], Copolymer 1 MS [12,13], Etemadifar [14], EVIDENCE [15,16], IFNB MS [17-19], INCOMIN [20], MSCRG [21,22], PRISMS [23,24] und REGARD [25]). Dieser Studienpool enthielt Behandlungsarme mit DMF, IFN β -1a, IFN β -1b, GA und Placebo. Die verschiedenen Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a (s. c. [Rebif] und i. m. [Avonex]) sowie deren mögliche Dosierungen (44 μ g bzw. 22 μ g s. c. [Rebif]) wurden in dem Netzwerk separat betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Tabelle 3 zeigt die verfügbaren paarweisen direkten Vergleiche von Interventionen der eingeschlossenen Studien (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2 für eine weiterführende Charakterisierung aller Studien).

Tabelle 3: Paarweise direkte Vergleiche von Interventionen (Intervention 1 [Spalten] vs. Intervention 2 [Zeilen]) der in der Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studien

Interventionen	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s. c. (Rebif)	IFN β -1a, 44 μ g, s. c. (Rebif)	IFN β -1a, 30 μ g (Avonex)	IFN β -1b, 250 μ g, s. c.	GA	Placebo
DMF		–	–	–	–	CONFIRM	DEFINE CONFIRM
IFN β -1a, 22 μ g, s. c. (Rebif)	–		PRISMS	–	–	–	PRISMS
IFN β -1a, 44 μ g, s. c. (Rebif)	–	PRISMS		EVIDENCE Calabrese Etemadifar	Etemadifar	REGARD Calabrese	PRISMS
IFN β -1a, 30 μ g, i. m. (Avonex)	–	–	EVIDENCE Calabrese Etemadifar		Etemadifar INCOMIN	Calabrese	MSCRG
IFN β -1b, 250 μ g, s. c.	–	–	Etemadifar	Etemadifar INCOMIN		BEYOND BECOME	IFNB MS
GA	CONFIRM	–	REGARD Calabrese	Calabrese	BEYOND BECOME		CONFIRM Bornstein Copolymer
Placebo	DEFINE CONFIRM	PRISMS	PRISMS	MSCRG	IFNB MS	CONFIRM Bornstein Copolymer	

–: kein direkter Vergleich vorhanden; DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon beta;
i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan

Der vorgelegte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig.
- Das verwendete statistische Modell der Netzwerk Meta-Analyse ist nicht geeignet.
- Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.

Diese Mängel werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

Indirekter Vergleich inhaltlich unvollständig

Obwohl das Netzwerk den Vergleich von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seiner Gesamtheit grundsätzlich ermöglicht (IFN β -1a in allen Applikationsformen), präsentiert der pU in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Ergebnisse zum Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) und bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie (IFN β -1a) nur teilweise ab. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist damit inhaltlich unvollständig.

Netzwerk Meta-Analysen basieren auf einem ungeeigneten statistischen Modell

Die Netzwerk Meta-Analysen wurden auf der Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (generalized linear mixed models [GLMMs]) durchgeführt. Ähnliche Modelle werden auch in der Literatur verwendet [26] und in den Technical Support Documents des NICE als SAS-Implementierung empfohlen [27]. Allerdings wurde in den vorgelegten GLMMs der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert. Jones et al. [26] weisen explizit darauf hin, dass bei der Verwendung von GLMMs die Studie selbst nicht als zufälliger Effekt modelliert werden soll, sondern die Behandlungseffekte innerhalb der Studien. Die Modellierung der Studie als zufälliger Effekt kann zu einem cross-level bias (auch ecological bias genannt) führen. Jones et al. [26] verweisen hierzu auf Whitehead [28], die betont, dass die Studie nicht als zufälliger Effekt modelliert werden sollte. Dies kann zu einer Unterschätzung der Standardfehler führen, und zwar so stark, dass diese kleiner werden als bei einem meta-analytischen Modell mit ausschließlich festen Effekten. Eine Unterschätzung der Standardfehler ist gleichbedeutend mit zu schmalen Konfidenzintervallen und kann zu fälschlicherweise als statistisch signifikant eingeschätzten Behandlungseffekten führen. Die vorgelegten Netzwerk Meta-Analysen basieren somit nicht auf einem adäquaten statistischen Modell.

Ungeeignete Überprüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Die 3 grundlegenden Annahmen von Netzwerk Meta-Analysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – wurden vom pU nicht adäquat überprüft.

Zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme vergleicht der pU die Methodik der Studien und die Charakteristika der Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien qualitativ miteinander. Die Patientencharakteristika wurden sowohl auf Ebene der einzelnen Studienarme als auch nach Zusammenfassung der Arme unterschiedlicher Studien mit gleicher Intervention miteinander verglichen. Aus dieser Betrachtung leitet der pU ab, dass die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbare Studienpopulationen (sowie eine vergleichbare Methodik) haben. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. So spricht z. B. die große Spannweite der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der eingeschlossenen Studien (39 % bis 84 %) gegen eine Ähnlichkeit der Studien (siehe Tabelle 4). Die vom IQWiG vorgenommene Überprüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien auf Basis von Charakteristika der Studienpopulationen ist in Abschnitt 2.7.2.3.2 dargestellt. Insgesamt kann zusätzlich zu den unterschiedlichen

Anteilen von Patienten mit Schub in den Placeboarmen der Studien, auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und vorherige Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Die Ähnlichkeitsannahme ist damit entgegen der Einschätzung des pU verletzt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Tabelle 4: Anteil von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen der placebokontrollierten Studien in der Netzwerk Meta-Analyse

Studie Behandlung	Studiendauer	Placebo	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)
Studien mit Dimethylfumarat			
DEFINE	96 Wochen	408	171 (42)
CONFIRM	96 Wochen	363	140 (39)
Studien mit Interferon beta			
PRISMS (IFN β -1a [Rebif])	2 Jahre	187	157 (84)
MSCRG (IFN β -1a [Avonex])	2 Jahre	87 ^a	64 (74)
IFNB MS (IFN β -1b)	2 Jahre	112 ^b	94 (84)
Studien mit Glatirameracetat			
Copolymer 1 MS	2 Jahre	126	92 (73)
Bornstein	2 Jahre	23	17 (74)
a: Auswertung der Patienten, die früh genug in die Studie eintraten, um zum Auswertungszeitpunkt 104 Wochen beobachtet werden zu können; randomisierte Patienten im Placeboarm: 143			
b: Auswertung der ersten 338 Patienten (alle Studienarme) nach 2 Jahren; randomisierte Patienten im Placeboarm: 123			
IFN β : Interferon beta; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis			

Die Homogenität wurde vom pU mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren geprüft. Dieses Vorgehen ist ungeeignet. Bevor potenzielle Effektmodifikatoren gesucht werden, muss zunächst das Ausmaß der Heterogenität beschrieben werden. Dazu sind alle paarweisen Meta-Analysen des relevanten Netzwerks heranzuziehen. Es ist nicht adäquat aus der Nicht-Signifikanz potenzieller Effektmodifikatoren in Korrelations- und Regressionsanalysen auf Homogenität zu schließen. Das Vorgehen des pU zur Überprüfung der Homogenität ist demnach nicht adäquat.

Der pU geht grundsätzlich von der Konsistenz im Netzwerk aus. Eine Überprüfung der Konsistenzannahme erfolgte über eine qualitative Gegenüberstellung der Schätzer aus der Netzwerk Meta-Analyse und aus dem entsprechenden direkten Vergleich. Dabei wurden jedoch keine Kriterien für eine Verletzung der Konsistenzannahme genannt. Des Weiteren wurde diese Überprüfung lediglich für 2 ausgewählte Vergleiche durchgeführt und ist damit unvollständig. Das Vorgehen des pU zur Überprüfung der Konsistenz ist demnach nicht adäquat.

Zusammenfassung

Der pU hat keine direkt vergleichenden Studien von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet. Der pU hat gemäß seiner Fragestellung lediglich Auswertungen für ein Präparat der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β -1a 44 μ g s. c. [Rebif]) in Modul 4 seines Dossiers vorlegt. Ein adäquater indirekter Vergleich müsste gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a (alle Präparate) erfolgen. Die hierfür erforderlichen Studien sind im Netzwerk des pU enthalten, entsprechende Analysen werden jedoch nicht dargestellt. Der vorgelegte indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig. Des Weiteren führen die methodischen Mängel der vorgelegten Netzwerk Meta-Analyse (ungeeignetes statistisches Modell sowie ungeeignete Überprüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz) insgesamt dazu, dass die entsprechenden Ergebnisse nicht herangezogen werden können. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeitsannahme für die eingeschlossenen Studien verletzt. Insgesamt sind auf Basis der vorgelegten Netzwerk Meta-Analyse keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Damit liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von DMF vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleiches ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils 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. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Beta-Interferon 1a 44 µg s. c. (Rebif) eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>		

Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von DMF im Vergleich zu IFN β-1a 44 µg s. c. (Rebif) auf Basis schubbezogener Endpunkte ableitete.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das Anwendungsgebiet der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis [RRMS]) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie auf Wirkstoffebene festgelegt:

- Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat.

Der pU wählt Interferon beta-1a (IFN β -1a) als eine der vom G-BA festgelegten Alternativen aus, beschränkt seine Wahl jedoch auf IFN β -1a, 44 μ g subkutan (s. c.) (Rebif [3]), eines der Präparate mit diesem Wirkstoff. Neben Rebif, das subkutan angewendet wird, gibt es ein weiteres, intramuskulär verabreichtes Präparat mit diesem Wirkstoff (Avonex [4]), welches aufgrund dieser Beschränkung nicht in der Fragestellung des pU berücksichtigt wird. Die zum Vergleich mit Rebif ausgestaltete Recherche nach direkt vergleichenden Studien mit Dimethylfumarat (DMF) würde aufgrund der Selektionskriterien Studien mit IFN β -1a, 30 μ g intramuskulär (i. m.) (Avonex) nicht identifizieren. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Wirkstoffebene sind jedoch alle IFN β -1a Präparate unabhängig von der Applikationsform zu berücksichtigen (vgl. auch Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Terifunomid [29]). Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass der G-BA kein konkretes Präparat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt habe und der pU daher unter Berücksichtigung der Zulassung unter den Fertigarzneimitteln frei wählen könne. Diese Wahl trifft der pU nach eigenen Angaben aufgrund einer guten und breiten Evidenzlage von IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif). Der Einschränkung der Vergleichstherapie auf die subkutane Applikationsform wird nicht gefolgt. Die Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a durchgeführt.

Durch die Einschränkung der Vergleichstherapie durch den pU ändert sich der Studienpool für direkt vergleichende Studien mit DMF nicht, weil auch für die intramuskuläre Applikationsform keine direkt vergleichenden Studien gegenüber DMF vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die Recherche für den vorgelegten indirekten Vergleich wurde nicht auf Rebif beschränkt (siehe Abschnitt 2.7.2.1). In der entsprechenden Netzwerk Meta-Analyse berücksichtigte der pU Studien mit allen Applikationsformen von IFN β -1a. Der pU legte jedoch in Modul 4 des Dossiers vergleichende Daten nur gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich bildet damit die zweckmäßige Vergleichstherapie nur teilweise ab und ist damit inhaltlich unvollständig.

Es ist abschließend anzumerken, dass das klinische Entwicklungsprogramm von DMF eine Phase-III Studie zum direkten Vergleich von DMF mit Glatirameracetat (GA) umfasste (Studie 109MS302 [CONFIRM] [6]). Durch seine Wahl der zweckmäßigen Vergleichs-

therapie legt der pU diese Studie jedoch nicht zur Untersuchung eines Zusatznutzens von DMF im Vergleich zu GA vor.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die vom pU gewählte Fragestellung bzw. die gewählten Einschlusskriterien sind nur teilweise nachvollziehbar. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Recherchen nach direkt vergleichenden Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Vergleichstherapie von denen für Recherchen nach Studien für den indirekten Vergleich.

Das Einschlusskriterium zur Vergleichstherapie für die Recherche nach direkt vergleichenden Studien wurde auf ein Präparat des Wirkstoffs IFN β -1a, auf IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) beschränkt. Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 beschrieben wird diesem Vorgehen nicht gefolgt und die zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β -1a für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Recherche des pU zum indirekten Vergleich wurde das Einschlusskriterium zur Vergleichstherapie nicht auf IFN β -1a (Rebif) beschränkt, sondern umfasste alle Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a (d. h. Rebif und Avonex) sowie deren mögliche Dosierungen (IFN β -1a, 44 μ g bzw. 22 μ g s. c. [Rebif]). Darüber hinaus bezieht der pU neben Placebo, 2 weitere Wirkstoffe (IFN β -1b und GA) in seine Betrachtungen ein. Die Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich richten sich demnach auf Studien, die die Interventionen DMF, IFN β -1a, IFN β -1b oder GA jeweils mit Placebo, IFN β -1a, IFN β -1b oder GA vergleichen, wobei die Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a (s. c. [Rebif] und i. m. [Avonex]) sowie deren mögliche Dosierungen (44 μ g bzw. 22 μ g s. c. [Rebif]) separat betrachtet wurden (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 stellt die vom pU gewählten Einschlusskriterien für Studien des indirekten Vergleiches bezüglich der Intervention bzw. Vergleichsintervention dar.

Tabelle 6: Einschlusskriterien des pU für Studien des indirekten Vergleiches (Intervention bzw. Vergleichstherapie)

Einschlusskriterium	Details
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DMF, 240 mg, oral 2-mal täglich oder ▪ IFN β-1a, 30 μg, i. m. 1-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1a, 22 μg, s. c. 3-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1a, 44 μg, s. c. 3-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1b, 250 μg, s. c. jeden zweiten Tag oder ▪ GA, 20 mg, s. c. 1-mal täglich Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo oder ▪ IFN β-1a, 30 μg, i. m. 1-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1a, 22 μg, s. c. 3-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1a, 44 μg, s. c. 3-mal wöchentlich oder ▪ IFN β-1b, 250 μg, s. c. jeden zweiten Tag oder ▪ GA, 20 mg, s. c. 1-mal täglich, Dosierung im Rahmen des deutschen Zulassungsstatus, jeweils als Monotherapie
DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon beta; i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan	

Die Einbeziehung von Placebo und weiteren Wirkstoffen (IFN β -1b und GA) als Brückenkomparatoren in Netzwerk Meta-Analysen ist grundsätzlich möglich. Der pU begründet die Auswahl mit der angestrebten Abdeckung des gesamten Spektrums von Erstlinientherapien zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der RRMS. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU schließt Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Monaten ein und verweist auf ein analoges Vorgehen zur Nutzenbewertung von Fingolimod (im gleichen Anwendungsgebiet der RRMS) durch das keine relevanten Studien übersehen werden [30]. Für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine Beobachtungsdauer von mindestens 1 bis 2 Jahren als sinnvoll erachtet [31].

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Diese Angaben werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen und der vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von DMF aufgrund der unvollständig abgebildeten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf die subkutane Applikationsform von IFN β -1a) sowie aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden kann (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2). Damit entfällt an dieser

Stelle auch eine Kommentierung des Abschnitts 4.2.5.6 des Dossiers, der Beschreibungen der Methodik des indirekten Vergleichs enthält. Eine ausführliche Kommentierung der angewendeten Methodik des indirekten Vergleichs findet sich bereits in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche zu DMF in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche nach DMF in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch. Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Der pU hat die Strategie im EU Clinical Trials Register in einer Form dargestellt, die nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird. Somit wird der Studienregistereintrag mit der EudraCT Nummer: 2006-003696-12 zur Studie 109MS301 (DEFINE) des pU nicht gefunden.
- Zudem ergab eine Überprüfung der Suchsyntax des pU für das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal 21 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 226. Es ist nicht nachvollziehbar, ob es sich hierbei um ein technisches Problem des ICTRP Search Portals handelt oder um einen Dokumentationsfehler des pU.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Darüber hinaus war die Fragestellung und damit auch die Studienselektion des pU aufgrund der Beschränkung der Fragestellung auf die Vergleichstherapie IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) nicht geeignet, um die Vollständigkeit des Studienpools (auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche bzw. der Recherche in Studienregistern) sicherzustellen (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Deshalb erfolgte eine Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools mittels einer Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zum direkten Vergleich von DMF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (IFN β -1a) identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu DMF, der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a sowie zu den Wirkstoffen IFN β -1b und GA durchgeführt. Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu DMF, der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a sowie zu den Wirkstoffen IFN β -1b und GA durchgeführt. Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

- Während der pU im Studienregister ClinicalTrials.gov nach DMF, IFN β -1a, IFN β -1b sowie GA sucht, sucht er im ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen nicht mehr nach DMF sondern lediglich nach IFN β -1a, IFN β -1b und GA. Dies wird in den Methoden nicht beschrieben und kann daher nicht nachvollzogen werden.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der

Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde jedoch verzichtet, da der indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von DMF aufgrund der unvollständig abgebildeten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf die subkutane Applikationsform von IFN β -1a) sowie aufgrund schwerer methodischer Mängel nicht herangezogen werden kann (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von DMF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a.

Indirekter Vergleich

Der pU legt eine Netzwerk Meta-Analyse zum indirekten Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) in Modul 4 des Dossiers vor.

Dafür recherchiert der pU ein Netzwerk aus DMF, IFN β -1a (s. c. und i. m.), IFN β -1b, GA und Placebo. In die Netzwerk Meta-Analyse schließt der pU insgesamt 14 Studien ein (DEFINE [5], CONFIRM [6], BECOME [7,8], BEYOND [9], Bornstein [10], Calabrese [11], Copolymer 1 MS [12,13], Etemadifar [14], EVIDENCE [15,16], IFNB MS [17-19], INCOMIN [20], MSCRG [21,22], PRISMS [23,24] und REGARD [25]). Die identifizierten Studien lieferten Daten für insgesamt 14 paarweise direkte Vergleiche von Interventionen (von insgesamt 21 möglichen Vergleichen im Netzwerk; siehe Abschnitt 2.3). Bei 4 Studien wurden jeweils 3 Studienarme herangezogen (CONFIRM, Calabrese, Etemadifar und PRISMS); bei den verbleibenden 10 Studien jeweils 2 Studienarme (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 zeigt die verfügbaren Vergleiche von Interventionen in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.

Tabelle 7: Verfügbare Vergleiche von Interventionen in den eingeschlossenen Studien der Netzwerk Meta-Analyse

Studie	DMF	IFN β -1a, 22 μ g, s. c. (Rebif)	IFN β -1a, 44 μ g, s. c. (Rebif)	IFN β -1a, 30 μ g, i. m. (Avonex)	IFN β -1b, 250 μ g	GA	Placebo
DEFINE	●						●
CONFIRM	●					●	●
BECOME					●	●	
BEYOND					●	●	
Bornstein						●	●
Calabrese			●	●		●	
Copolymer 1 MS						●	●
Etamadifar			●	●	●		
EVIDENCE			●	●			
IFNB MS					●		●
INCOMIN				●	●		
MSCRG				●			●
PRISMS		●	●				●
REGARD			●			●	

DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon beta; i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich, neben der unvollständigen Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie IFN β -1a, aufgrund methodischer Mängel (ungeeignetes statistisches Modell sowie ungeeignete Überprüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz) für Aussagen zum Zusatznutzen von DMF ungeeignet.

Dabei wird das Ergebnis der vom pU vorgenommen Überprüfung der Ähnlichkeit eingeschlossener Studien angesichts der starken Unterschiede der Anteile von Patienten mit mindestens einem Schub in den Placeboarmen dieser Studien grundsätzlich in Frage gestellt (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 2.3). Bei der Ähnlichkeitsüberprüfung stellte der pU fest, dass sich aufgrund der unterschiedlichen, zur jeweiligen Studienzeit gültigen MS-Diagnosekriterien (vor 2001 Poser-Kriterien, später McDonald-Kriterien) Unterschiede in der Studienpopulation hinsichtlich der Krankheitsschwere ergeben könnten. Jedoch führt er weiterhin aus, dass die Patientencharakteristika zwischen den Studien sowie einzelnen Behandlungsgruppen vergleichbar wären, ohne den von ihm selbst postulierten möglichen Unterschied in der Krankheitsschwere auszuräumen oder weiter zu beschreiben. Insgesamt kommt der pU bei seiner Überprüfung pauschal zum Schluss, dass die Patientenpopulationen und auch die Methodik der eingeschlossenen Studien im Wesentlichen vergleichbar sind.

Im Folgenden wird – ergänzend zu den methodischen Erläuterungen in Abschnitt 2.3 – die vom IQWiG vorgenommene Überprüfung der grundsätzlichen Eignung der eingeschlossenen Studien für die Fragestellung sowie die Überprüfung der Ähnlichkeit dieser Studien auf Basis

von Charakteristika der Studienpopulationen zusammenfassend dargestellt. Letztere Überprüfung ergab, zusätzlich zu den unterschiedlichen Anteilen von Patienten mit Schub in den Placeboarmen der Studien, relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen und damit eine Verletzung der Ähnlichkeitsannahme. Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien. Tabelle 9 charakterisiert die Interventionen. Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulationen.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Dimethylfumarat					
DEFINE (109MS301)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach McDonald-Kriterien (2005 Revision), EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate	DMF BID (N = 411) DMF TID (N = 416) ^a Placebo (N = 410)	Behandlung: 96 Wochen; Nachbeobachtung 4 Wochen	198 Studienzentren in 28 Ländern weltweit 03/2007–02/2011
CONFIRM (109MS302)	RCT, parallel, doppelblind (DMF vs. Placebo), multizentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach McDonald-Kriterien (2005 Revision), EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate	DMF BID (N = 362) DMF TID (N = 345) ^a Placebo (N = 363) GA (N = 360)	Behandlung: 96 Wochen; Nachbeobachtung 4 Wochen	200 Studienzentren in 28 Ländern weltweit 07/2007–08/2011
Studien ohne Dimethylfumarat (mit Interferon beta 1a oder 1b bzw. Glatirameracetat)					
BECOME	RCT, parallel, offen (bewerter-verblindet)	Patienten (18–55 Jahre) mit KIS (auf MS hindeutend) oder RRMS (mit ≥ 1 klinischen und/oder MRT Läsion innerhalb der letzten 6 Monate), jeweils mit EDSS-Wert $\leq 5,5$ (therapienaiv)	IFN β -1b, 250 μ g (N = 36) GA (N = 39)	Behandlung: 2 Jahre	2 Studienzentren in USA (New Jersey) 01/2003–01/2007
BEYOND	RCT, parallel, offen ^b (bewerter-verblindet), multizentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach McDonald-Kriterien (2001), EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate (nicht vorbehandelt mit IFN β oder GA)	IFN β -1b, 250 μ g (N = 897) IFN β -1b, 500 μ g (N = 899) ^a GA (N = 448)	Behandlung: mindestens 2 Jahre (festes Ende nachdem der letzte Patient 2 Jahre behandelt wurde) ^c	198 Studienzentren in 26 Ländern weltweit 11/2003–07/2007
Bornstein	RCT (matched-pair), parallel, doppelblind, monozentrisch	Patienten (20–35 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert $\leq 6,0$ und ≥ 2 Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre	GA (N = 25) Placebo (N = 25)	Behandlung: 2 Jahre	1 Studienzentrum in den USA Zeitraum: k. A. (Jahr der Publikation: 1987)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Calabrese	RCT, parallel, offen, monozentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach McDonald-Kriterien (2001 bzw. 2005 Revision), EDSS-Wert $\leq 5,0$ (nicht vorbehandelt mit Immunsuppressiva)	IFN β -1a, 44 μ g (N = 55) IFN β -1a, 30 μ g (N = 55) GA (N = 55)	Behandlung: 2 Jahre	1 Studienzentrum Italien 01/2007–6/2008 (Rekrutierung)
Copolymer 1 MS	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Patienten (18–45 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre (nicht vorbehandelt mit GA oder zytotoxischen Immunsuppressiva)	GA (N = 125) Placebo (N = 126)	Behandlung: 2 Jahre	11 Studienzentren USA 10/1991–1994
Etemadifar	RCT, offen, (bewerter-verblindet), monozentrisch	Patienten (15–50 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre	IFN β -1b, 250 μ g (N = 30) IFN β -1a, 30 μ g (N = 30) IFN β -1a, 44 μ g (N = 30)	Behandlung: 2 Jahre	1 Studienzentrum im Iran 09/2002–09/2004 (Rekrutierung)
EVIDENCE	RCT, parallel, offen (bewerter-verblindet), multizentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach Poser-Kriterien mit EDSS-Wert $\leq 5,5$ und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre (nicht vorbehandelt mit IFN β)	IFN β -1a, 44 μ g (N = 339) IFN β -1a, 30 μ g (N = 338)	Behandlung: mindestens 48 Wochen (festes Ende nachdem der letzte Patient 48 Wochen behandelt wurde) ^d	56 Studienzentren weltweit (Europa: 15, Kanada: 5, USA: 36) 11/1999–06/2002
IFNB MS	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch; 2 identische RCTs in gepoolter Auswertung	Patienten (18–50 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS (> 1 Jahr) nach Poser-Kriterien mit EDSS-Wert $\leq 5,5$ und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre (nicht vorbehandelt mit Azathioprin oder Cyclophosphamid)	IFN β -1b, 250 μ g (N = 124) IFN β -1b, 50 μ g (N = 125) ^a Placebo (N = 123)	Behandlung: 2 Jahre (danach optionale Weiterbehandlung bis 5,5 Jahre)	11 Studienzentren in USA (Studie 1) und Kanada (Studie 2) 06/1988–05/1990 (Rekrutierung)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
INCOMIN	RCT, parallel, offen, multizentrisch	Patienten (18–50 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert 1–3,5 und 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre (nicht vorbehandelt mit IFN β oder mit anderen immunsuppressiven bzw. -modulatorischen Wirkstoffen)	IFN β -1a, 30 μ g (N = 92) IFN β -1b, 250 μ g (N = 96)	Behandlung: 2 Jahre	15 Studienzentren in Italien 10/1997–06/1999 (Rekrutierung)
MSCRG	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Patienten (18–55 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS (≥ 1 Jahr) nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert 1–3,5 und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 3 Jahre (nicht vorbehandelt mit IFN oder Immunsuppressiva)	IFN β -1a, 30 μ g (N = 158) Placebo (N = 143)	Behandlung: bis zu 2 Jahren (festes Ende für alle Patienten bei variablem Einschluss)	4 Studienzentren in den USA 11/1990–k. A.
PRISMS	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Patienten mit RRMS mit bestätigter MS nach Poser-Kriterien, EDSS-Wert $\leq 5,0$ und ≥ 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre (nicht vorbehandelt mit IFN)	IFN β -1a, 22 μ g (N = 189) ^e IFN β -1a, 44 μ g (N = 184) Placebo (N = 187)	Behandlung: 2 Jahre	22 Studienzentren in 9 Ländern weltweit 05/1994–k. A.
REGARD	RCT, parallel, offen (bewerter-verblindet), multizentrisch	Patienten (18–60 Jahre) mit RRMS, bestätigter MS nach McDonald-Kriterien, EDSS-Wert $\leq 5,5$ und ≥ 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate (nicht vorbehandelt mit IFN β oder GA)	IFN β -1a, 44 μ g (N = 386) GA (N = 378)	Behandlung: 96 Wochen	81 Studienzentren in 14 Ländern weltweit 02/2004–09/2007

a: Studienarm wurde aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierung vom pU ausgeschlossen und wird im weiteren Verlauf nicht weiter betrachtet bzw. dargestellt.
b: bezogen auf die zu vergleichenden Wirkstoffe IFN β -1b und GA; Die IFN β -1b-Arme waren doppelt verblindet.
c: tatsächliche Behandlungsdauer für die ersten randomisierten Patienten betrug 3,5 Jahre
d: tatsächliche Behandlungsdauer für den ersten randomisierten Patienten betrug 94 Wochen; Die mediane Behandlungsdauer betrug 62 Wochen.
e: Studienarm ist aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierung nicht relevant, wird aber vom pU in die Netzwerk Meta-Analyse eingeschlossen und deshalb im weiteren Verlauf dargestellt.

BID: 2-mal täglich; DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon beta; k. A.: keine Angaben; KIS: klinisch isoliertes Syndrom (erstmaliges demyelinisierendes Ereignis); MS: Multiple Sklerose; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis); TID: 3-mal täglich

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Studien mit Dimethylfumarat			
DEFINE (109MS301)	DMF 240 mg p. o. 2 x täglich (2 Kapseln zu 120 mg 2 x täglich) + 2 Kapseln Placebo 1 x täglich Während der ersten Woche: jeweils eine Kapsel 3 x täglich	Placebo p. o. 2 Kapseln 3 x täglich Während der ersten Woche: Placebo p. o. (1 Kapsel 3 x täglich)	–
CONFIRM (109MS302)	DMF 240 mg p. o. 2 x täglich (2 Kapseln zu 120 mg 2 x täglich + 2 Kapseln Placebo 1 x täglich Während der ersten Woche: jeweils eine Kapsel 3 x täglich	Placebo p. o. 2 Kapseln 3 x täglich Während der ersten Woche: Placebo p. o. (1 Kapsel 3 x täglich)	GA 20 mg s. c. 1 x täglich
Studien ohne Dimethylfumarat (mit Interferon beta 1a oder 1b bzw. Glatirameracetat)			
BECOME	IFN β -1b 250 μ g s. c. 1 x jeden 2-ten Tag Titration der Dosis zur Verbesserung der Verträglichkeit	GA 20 mg s. c. 1 x täglich	–
BEYOND	IFN β -1b 250 μ g s. c. 1 x jeden 2-ten Tag Titration: Dosisvolumen wurde alle 2 Wochen um 0,25 ml erhöht bis Enddosis nach 6 Wochen erreicht wurde. ^a	GA 20 mg s. c. 1 x täglich	–
Bornstein	GA 20 mg s. c. 1 x täglich	Placebo s. c. 1 x täglich	–
Calabrese	IFN β -1a 44 μ g s. c. 3 x wöchentlich	IFN β -1a 30 μ g i. m. 1 x wöchentlich	GA 20 mg s. c. 1 x täglich
Copolymer 1 MS	GA 20 mg s. c. 1 x täglich	Placebo s. c. 1 x täglich	–
Etemadifar	IFN β -1b 250 μ g s. c. 1 x jeden 2-ten Tag	IFN β -1a 30 μ g i. m. 1 x wöchentlich	IFN β -1a 44 μ g s. c. 3 x wöchentlich
EVIDENCE	IFN β -1a 44 μ g s. c. 3 x wöchentlich ^b Titrationsphase mit 8,8 μ g für 2 Wochen, anschließenden 2 Wochen mit 22 μ g und 44 μ g ab Woche 5 (jeweils 3 x wöchentlich)	IFN β -1a 30 μ g i. m. 1 x wöchentlich ^b	–
IFNB MS	IFN β -1b 250 μ g s. c. 1 x jeden 2-ten Tag	Placebo s. c. 1 x jeden 2-ten Tag	–

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)
(Fortsetzung)

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
INCOMIN	IFN β -1a 30 μ g i. m. 1 x wöchentlich ^c	IFN β -1b 250 μ g s. c. 1 x jeden 2-ten Tag ^c	–
MSCRG	IFN β -1a 30 μ g i. m. 1 x wöchentlich ^d	Placebo i. m. 1 x wöchentlich ^d	–
PRISMS	IFN β -1a 22 μ g s. c. 3 x wöchentlich ^e Titrationphase 4 bis 8 Wochen: für die ersten 2 bis 4 Wochen mit 20 % der Dosis und für die nächsten 2 bis 4 Wochen mit 50 % der Dosis	IFN β -1a 44 μ g s. c. 3 x wöchentlich ^e Titrationphase 4 bis 8 Wochen: für die ersten 2 bis 4 Wochen mit 20 % der Dosis und für die nächsten 2 bis 4 Wochen mit 50 % der Dosis	Placebo s. c. 3 x wöchentlich ^e
REGARD	IFN β -1a 44 μ g s. c. 3 x wöchentlich mit anfänglicher Standardtitration innerhalb von 4 Wochen	GA 20 mg s. c. 1 x täglich	–
<p>a: Titrationphase konnte nach Einschätzung des Arztes noch verlängert werden. Ibuprofen oder Acetaminophen (Paracetamol) wurden für mindestens die ersten 3 Monate gegeben, um grippeähnliche Symptome zu vermindern. b: Dosis konnte bei Unverträglichkeit reduziert bzw. vorübergehend unterbrochen werden. Acetaminophen (Paracetamol) oder nicht steroidale antientzündliche Wirkstoffe konnten gegeben werden, um grippeähnliche Symptome zu vermindern. c: prophylaktische Anwendung von Paracetamol, um Fieber bzw. grippeähnliche Symptome zu vermindern d: Anwendung von Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg alle 6 h beginnend kurz vor der Injektion und weitere 24 h nach der Injektion zur Verminderung grippeähnlicher Symptome e: Dosisreduktionen auf 50 % der Dosis waren aufgrund von Unverträglichkeiten möglich. Die Gabe von Paracetamol war möglich, um grippeähnliche Symptome zu vermindern.</p> <p>DMF: Dimethylfumarat; GA: Glatirameracetat; IFN β: Interferon beta; i. m.: intramuskulär; p. o.: oral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>			

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Zeit seit der MS-Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anteil Patienten mit RRMS %	Anteil Patienten mit MS-Vor- behandlung %	EDSS Wert zu Studien- beginn MW (SD)	Anzahl Schübe im letzten Jahr MW (SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren MW (SD)	Jährliche Schubrate vor Studienanfang MW (SD)
Studien mit Dimethylfumarat										
DEFINE										
DMF BID	410 ^a	38 (9)	72 / 28	5,6 (5,4)	100	54	2,40 (1,29)	1,3 (0,7)	k. A.	k. A.
Placebo	408 ^a	39 (9)	75 / 25	5,8 (5,8)	100	56	2,48 (1,24)	1,3 (0,7)	k. A.	k. A.
CONFIRM										
DMF BID	359 ^a	38 (9)	68 / 32	4,9 (5,1)	100	41	2,56 (1,20)	1,3 (0,6)	k. A.	k. A.
Placebo	363 ^a	37 (9)	69 / 31	4,8 (5,0)	100	40	2,59 (1,17)	1,4 (0,8)	k. A.	k. A.
GA	350 ^a	37 (9)	71 / 29	4,4 (4,7)	100	40	2,57 (1,22)	1,4 (0,6)	k. A.	k. A.
Studien ohne Dimethylfumarat (mit Interferon beta 1a oder 1b bzw. Glatirameracetat)										
BECOME										
IFN β -1b 250 μ g	36	36 (18; 49) ^b	75 / 25	0,9 (0,1; 24) ^c	86	0 ^d	2,0 (0; 5) ^c	k. A.	k. A.	1,8 (0; 7,5) ^{c,e}
GA	39	36 (22; 55) ^b	64 / 36	1,2 (0,2; 34) ^c	77	0 ^d	2,0 (0; 5,5) ^c	k. A.	k. A.	1,9 (0,1; 7,0) ^{c,e}
BEYOND										
IFN β -1b 250 μ g	897	36 (28; 43) ^f	70 / 30	5,3 (1; 7) ^f	100	0 ^g	2,35 (1,5; 3,0) ^f	1,6 (1; 2) ^f	k. A.	k. A.
GA	448	35 (27; 43) ^f	68 / 32	5,1 (1; 7) ^f	100	0 ^g	2,28 (1,5; 3,0) ^f	1,6 (1; 2) ^f	k. A.	k. A.
Bornstein										
GA	25	30 (k. A.)	56 / 44	4,9 (k. A.)	100	0 ^h	2,9 (k. A.)	k. A.	3,8 (k. A.)	k. A.
Placebo	25	31 (k. A.)	60 / 40	6,1 (k. A.)	100	0 ^h	3,2 (k. A.)	k. A.	3,9 (k. A.)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Zeit seit der MS-Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anteil Patienten mit RRMS %	Anteil Patienten mit MS-Vor- behandlung %	EDSS Wert zu Studien- beginn MW (SD)	Anzahl Schübe im letzten Jahr MW (SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren MW (SD)	Jährliche Schubrate vor Studienanfang MW (SD)
Calabrese										
IFN β -1a 44 μ g	46 ⁱ	36 (9)	70 / 30	5,7 (4,9)	100	k. A.	1,9 (1,0)	k. A.	k. A.	1,2 (0,6) ^e
IFN β -1a 30 μ g	47 ⁱ	35 (10)	68 / 32	5,3 (5,1)	100	k. A.	1,9 (0,8)	k. A.	k. A.	1,2 (0,7) ^e
GA	48 ⁱ	39 (10)	73 / 27	5,5 (6,1)	100	k. A.	2,1 (1,1)	k. A.	k. A.	1,3 (0,7) ^e
Copolymer 1 MS										
GA	125	35 (6)	70 / 30	7,3 (4,9)	100	0 ^j	2,8 (1,2)	k. A.	2,9 (1,3)	k. A.
Placebo	126	34 (7)	76 / 24	6,6 (5,1)	100	0 ^j	2,4 (1,3)	k. A.	2,9 (1,1)	k. A.
Etemadifar										
IFN β -1b 250 μ g	30	30 (1)	70 / 30	3,7 (2,3)	100	k. A.	1,9 (0,7)	2,2 (0,7)	k. A.	k. A.
IFN β -1a 30 μ g	30	28 (1)	80 / 20	2,9 (2,3)	100	k. A.	1,9 (1,1)	2,0 (0,8)	k. A.	k. A.
IFN β -1a 44 μ g	30	27 (1)	77 / 23	3,0 (2,2)	100	k. A.	2,1 (1,0)	2,4 (1,0)	k. A.	k. A.
EVIDENCE										
IFN β -1a 44 μ g	339	38 (18; 55) ^b	75 / 25	6,5 (k. A.)	100	0 ^k	2,3 (k. A.)	k. A.	2,6 (k. A.)	k. A.
IFN β -1a 30 μ g	338	37 (18; 55) ^b	75 / 25	6,7 (k. A.)	100	0 ^k	2,3 (k. A.)	k. A.	2,6 (k. A.)	k. A.
IFNB MS										
IFN β -1b 250 μ g	124	35 (1) ^l	69 / 31	4,7 (0,4) ^l	100	0 ^m	3,0 (0,1) ^l	k. A.	3,4 (0,2) ^l	k. A.
Placebo	123	36 (1) ^l	72 / 28	3,9 (0,3) ^l	100	0 ^m	2,8 (0,1) ^l	k. A.	3,6 (0,1) ^l	k. A.
INCOMIN										
IFN β -1a 30 μ g	92	35 (8)	62 / 38	6,7 (5,4)	100	0 ⁿ	1,96 (0,7)	k. A.	k. A.	1,4 (0,5) ^o
IFN β -1b 250 μ g	96	39 (7)	69 / 31	5,9 (4,2)	100	0 ⁿ	1,97 (0,7)	k. A.	k. A.	1,5 (0,7) ^o

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Zeit seit der MS-Diagnose [Jahre] MW (SD)	Anteil Patienten mit RRMS %	Anteil Patienten mit MS-Vorbehandlung %	EDSS Wert zu Studienbeginn MW (SD)	Anzahl Schübe im letzten Jahr MW (SD)	Anzahl Schübe in den letzten 2 Jahren MW (SD)	Jährliche Schubrate vor Studienanfang MW (SD)
MSCRG										
IFN β -1a 30 μ g	158	37 (1) ^l	75 / 25	6,6 (0,5) ^{l,p}	100	0 ^q	2,4 (0,06) ^l	k. A.	k. A.	1,2 (0,1) ^{e,1}
Placebo	143	37 (1) ^l	72 / 38	6,4 (0,5) ^{l,p}	100	0 ^q	2,3 (0,07) ^l	k. A.	k. A.	1,2 (0,1) ^{e,1}
PRISMS										
IFN β -1a 22 μ g	189	35 (29; 40) ^r	67 / 33	5,4 (3,0; 11,2) ^{r,s}	100	0 ^t	2,5 (1,2)	k. A.	3,0 (1,1)	k. A.
IFN β -1a 44 μ g	184	36 (28; 41) ^r	66 / 34	6,4 (2,9; 10,3) ^{r,s}	100	0 ^t	2,5 (1,3)	k. A.	3,0 (1,1)	k. A.
Placebo	187	35 (29; 40) ^r	75 / 25	4,3 (2,4; 8,4) ^{r,s}	100	0 ^t	2,4 (1,2)	k. A.	3,0 (1,3)	k. A.
REGARD										
IFN β -1a 44 μ g	386	37 (10)	69 / 31	5,9 (6,3) ^u	100	0 ^v	2,35 (1,28)	k. A.	k. A.)	1,0 (k. A.) ^o
GA	378	37 (10)	72 / 28	6,6 (7,1) ^u	100	0 ^v	2,33 (1,31)	k. A.	k. A.	1,0 (k. A.) ^o
<p>a: Anzahl Patienten in der ITT-Population b: In Klammern: Min; Max c: Median (Min; Max) d: Einschlusskriterium: therapienaiv (1 Patient wurde mit GA vorbehandelt, Studienarm unklar). e: Berechnungszeitraum unklar f: In Klammern: (Interquartilsregion) g: Einschlusskriterium: therapienaiv (für IFN β oder GA) h: Annahme zur Therapienaivität (IFN β oder GA), da IFN β und GA zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen waren. i: Zahl der Patienten, die die Studie abgeschlossen haben (randomisiert wurden jeweils 55 Patienten in jeder Gruppe). j: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit GA oder zytotoxischen Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin); Annahme zur Therapienaivität (IFN β), da IFN β zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen war. k: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit IFN β oder Cladribin (sowie Behandlung mit GA oder Zytokin [in den letzten 3 Monaten], mit Immunglobulin [in den letzten 6 Monaten] oder anderen immunmodulatorischen Wirkstoffen [in den letzten 12 Monaten]). l: In Klammern: Standardfehler</p>										

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich des pU: Dimethylfumarat vs. IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) (Fortsetzung)

m: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit Azathioprin oder Cyclophosphamid; Keine anderen Behandlungsoptionen (IFN β oder GA) zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbar.
n: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit IFN β oder mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Wirkstoffen (außer Kortikosteroide)
o: jährliche Schubrate über die letzten 2 Jahren vor Studienanfang.
p: Dauer der Erkrankung („duration of disease“)
q: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit Interferon oder Immunosuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid)
r: Median (Interquartilsregion)
s: Zeit seit der ersten MS Symptome („Krankheitsgeschichte“)
t: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit Interferon oder Cyclophosphamid (sowie Behandlung mit anderen immunsuppressiven / -modulatorischen Wirkstoffen innerhalb 12 Monaten vor Studienbeginn).
u: Zeit seit dem ersten Schub.
v: Ausschlusskriterium: Vorbehandlung mit IFN β , GA oder Cladribin
DMF: Dimethylfumarat; EDSS: Expanded Disability Status Scale; GA: Glatirameracetat; IFN β : Interferon beta; IFN β -1a: Interferon beta-1a; IFN β -1b: Interferon beta-1b; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; MS: Multiple Sklerose; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Alle Studien sind hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulationen grundsätzlich für die Fragestellung geeignet (siehe Tabelle 8).

In der Studie PRISMS [23] entspricht der Studienarm mit der Dosierung IFN β -1a, 22 μ g s. c. (Rebif) nicht der Zulassung, da diese Dosierung nur für Patienten zugelassen ist, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes die höhere Dosierung nicht vertragen [3]. Aus den Einschlusskriterien zur Patientenpopulation dieser Studie geht jedoch nicht hervor, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die eine höhere Dosierung nicht vertragen würden [23]. Die Anwendung von Rebif war bei diesen Patienten demnach unterdosiert (siehe Tabelle 8). Das Vorgehen des pU, diesen Studienarm nicht gemeinsam mit der höheren Dosierung von IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) auszuwerten, ist daher nachvollziehbar.

Darüber hinaus ergaben sich für mehrere Studien, die in den relevanten Vergleich von DMF gegenüber IFN β -1a eingingen, Unklarheiten hinsichtlich der zulassungskonformen Anwendung der IFN β -1a Präparate. Zur Verminderung von grippeähnlichen Symptomen wird gemäß der Fachinformationen beider Präparate (IFN β -1a, 44 μ g s. c. [Rebif] [3], IFN β -1a, 30 μ g i. m. [Avonex] [4]) vor der Injektion sowie für weitere 24 h nach der Injektion die Gabe eines Analgetikums empfohlen. Des Weiteren wird bei erstmaliger Anwendung von IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) eine Auftitration des Wirkstoffs empfohlen [3]. In den Studien Calabrese [11], Etemadifar [14] und REGARD [25] war auf Basis verfügbarer Angaben die Gabe eines Analgetikums bei der Anwendung von IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) bzw. IFN β -1a, 30 μ g i. m. (Avonex) unklar. Darüber hinaus war in den Studien Calabrese [11] und Etemadifar [14] bei der Anwendung von IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) unklar, ob eine anfängliche Titration des Wirkstoffs durchgeführt wurde (siehe Tabelle 9). Es ist unklar, ob und inwieweit dies die vorgelegten Ergebnisse beeinflusst hat (insbesondere zu Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome bzw. Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse).

Die Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien auf Basis von Charakteristika der Studienpopulationen (siehe Tabelle 10) ergab relevante Unterschiede zwischen den in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Diese sind im Folgenden aufgeführt:

- In die Studien mit DMF wurden zu einem großen Teil (40 % bis 56 %) mit MS-Wirkstoffen vorbehandelte Patienten eingeschlossen (DEFINE, CONFIRM). Sofern Informationen zur Vorbehandlung zur Verfügung standen, wurden in einem Großteil der Studien jedoch (mit IFN β und/oder GA) vorbehandelte Patienten ausgeschlossen (BECOME, BEYOND, EVIDENCE, INCOMIN, MSCRG, PRISMS und REGARD).
- Die Studien mit DMF diagnostizierten die Multiple Sklerose auf Grundlage der revidierten McDonald-Kriterien [32]. Die Mehrzahl der Studien verwendete jedoch aufgrund des weiter zurückliegenden Studienzeitraumes die Poser-Kriterien [33] (Bornstein, Copolymer 1 MS, Etemadifar, EVIDENCE, IFNB MS, INCOMIN, MSCRG und PRISMS). Die revidierten MS-Diagnose-Kriterien sind sensitiver und machen Unterschiede in der Krankheitsschwere der Patienten wahrscheinlich.

- Die herangezogenen Studien schlossen unterschiedliche Patientengruppen ein, deren Krankheitsdauern zu Studienbeginn sich im Mittelwert (MW) um mehr als das Doppelte unterschieden (Min bis Max: 2,9 bis 7,3 Jahre).
- Die herangezogenen Studien schlossen unterschiedliche Patientengruppen ein, deren Anzahl der Schübe im letzten Jahr (zu Studienbeginn) sich im Mittelwert (MW) um fast das Doppelte unterschieden (Min bis Max: 1,3 bis 2,4).
- Die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien unterschieden sich hinsichtlich der Krankheitsschwere. Der Grad der Behinderung zu Studienbeginn im Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert⁴ war im Mittelwert (MW) unterschiedlich (Min bis Max: 1,9 bis 3,2).
- Die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien unterschieden sich im mutmaßlichen Krankheitsverlauf. Beispielweise schlossen die Studien INCOMIN und MSCRG vergleichsweise weniger behinderte Patienten ein (EDSS-MW [INCOMIN]: 1,96 bzw. 1,97; EDSS-MW [MSCRG]: 2,4 bzw. 2,3) als Vergleichsstudien, z. B. IFNB MS (EDSS-MW: 3,0 bzw. 2,8). Trotzdem hatten INCOMIN und MSCRG eine vergleichsweise lange Krankheitsdauer (MW [INCOMIN]: 6,7 bzw. 5,9 Jahre bzw. MW [MSCRG]: 6,6 bzw. 6,4 Jahre) im Vergleich zu z. B. IFNB MS (MW: 4,7 bzw. 3,9 Jahre). Es ist zu vermuten, dass in die Studien INCOMIN und MSCRG vorwiegend Patienten mit leichterem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, im Vergleich zu anderen Studien im Netzwerk, wie z. B. IFNB MS.

Insgesamt kann auf Grundlage der Patientencharakteristika Vorbehandlung, Krankheitsschwere bzw. -dauer und Schubaktivität nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studienpopulationen ausgegangen werden. Da die Ähnlichkeitsannahme der eingeschlossenen Studien dadurch verletzt ist, sind auf Basis der vorgelegten Netzwerk Meta-Analyse keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich (siehe Abschnitt 2.3 für weitere Begründungen warum die Netzwerk Meta-Analyse ungeeignet ist).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Folgenden nicht kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (siehe Abschnitte 2.7.2.3.2 und 2.3).

⁴ EDSS-Wert = 2: minimale Behinderung in 1 funktionellem System (FS) (1 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1); EDSS-Wert = 3: moderate Behinderung in 1 FS (1 FS Grad 3, andere FS Grad 0 oder 1) oder geringe Behinderung in 3 oder 4 FS (3 bzw. 4 FS Grad 2, andere FS Grad 0 oder 1) jedoch vollständig gehfähig [34]

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von DMF aufgrund der unvollständig abgebildeten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf die s. c. Darreichungsform von IFN β -1a) sowie aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden kann (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DMF herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DMF herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Diese Angaben werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit DMF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der vorgelegte indirekte Vergleich kann für die Bewertung des Zusatznutzens von DMF aufgrund der unvollständig abgebildeten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf die subkutane Applikationsform von IFN β -1a) sowie aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen werden. Eine ausführliche Darstellung der Mängel findet sich in den Abschnitten 2.3 und 2.7.2.3.2.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DMF vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu

Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf den nicht geeigneten adjustierten indirekten Vergleich (Netzwerk Meta-Analyse).

Auf Basis dieses indirekten Vergleichs leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von DMF gegenüber IFN β -1a, 44 μ g s. c. ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt (siehe Abschnitt 2.3, 2.4 und 2.5).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs von DMF mit IFN β -1a, 44 μ g s. c. (Rebif) mit der Tatsache, dass keine direkt vergleichenden Studien mit IFN β -1a vorliegen. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist anzumerken, dass das klinische Entwicklungsprogramm von DMF eine Phase-III Studie zum direkten Vergleich von DMF mit GA umfasste (Studie 109MS302 [CONFIRM] [6]). Da der pU IFN β -1a (mit Beschränkung auf die subkutane Applikationsform) als zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt, kommt dieser direkte Vergleich jedoch nicht zum tragen. Der pU schließt die Studie CONFIRM in den indirekten Vergleich ein. Es ist zu bemängeln, dass der pU die Einzelergebnisse der Studie CONFIRM zum Vergleich von DMF gegenüber GA im Rahmen der Netzwerk Meta-Analyse in Modul 4 des Dossiers nicht dargestellt hat – im Gegensatz zu den Einzelergebnissen aller anderen Studien des indirekten Vergleiches. Da der vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von DMF aufgrund der unvollständig abgebildeten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf die subkutane Applikationsform von IFN β -1a) sowie aufgrund methodischer Mängel nicht herangezogen wurde, ergeben sich daraus jedoch keine weiteren Konsequenzen (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DMF herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Dimethylfumarat [35].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass ein Bedarf an effektiven Erstlinientherapien besteht, die ein günstiges Sicherheitsprofil aufweisen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Zielpopulation auf Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA). Der Morbi-RSA erfasst Multiple Sklerose (MS) und andere demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems in der hierarchisierten Morbiditätsgruppe 072 (HMG072) und 234 (HMG234). Für die Zuordnung zur HMG072 müssen die Patienten Diagnosen gemäß den ICD-10-GM-Codes G35 bis G37 aufweisen. In der HMG234 werden die Versicherten zusammengefasst, die zusätzlich eine Dauermedikation von mindestens 183 Tagen mit den in der Diagnosegruppe DxG846 gemäß Anlage 3 [36] definierten Arzneimitteln bekommen. Dem im November 2013 vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Jahresausgleichsbescheid für das Jahr 2012 lässt sich entnehmen, dass insgesamt 69 501 624 Versichertentage der HMG072 (40 658 020) und der HMG234 (28 843 604) zugeordnet werden [37]. Der pU nimmt an, dass alle Patienten im Jahr 2012 durchgängig 365 Tage versichert waren. Somit ergeben sich insgesamt 190 415 GKV-Patienten für beide HMGs.

Tabelle 3-J in Modul 3A des Dossiers (Seite 46) zeigt verständlich die methodische Herleitung der Anzahl von Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Hierbei wird die Zielpopulation über 3 weitere Schritte auf Grundlage der oben genannten 190 415 Patienten der GKV in der entsprechenden Gruppe des Morbi-RSA definiert:

- 1) Zunächst wird der Anteil der Patienten mit einer MS-Diagnose (ICD-10 G35) von denjenigen Patienten ermittelt, die der HMG072 oder der HMG234 zugewiesen wurden. Der pU entnimmt dem Dossier zu Teriflunomid vom 25.09.2013, dass 96 % der Patienten (182 799) eine solche MS-Diagnose haben [38].

- 2) Der Anteil der erwachsenen Patienten wird wie folgt berechnet: In der Literatur wird der Anteil der Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als 16 Jahre sind, auf 3 bis 5 % geschätzt [39]. Der pU schätzt konservativ, dass 97 % der Patienten (177 315) 18 Jahre und älter sind.
- 3) Zuletzt ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die an schubförmig-remittierender MS erkrankt sind. Gemäß der Daten des Deutschen MS-Registers sind dies insgesamt 55 % der Patienten mit MS (Stand Mitte 2009) [40].

Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 97 523 Patienten. Aufgrund der Ergebnisunsicherheit gibt der pU eine Spanne für die GKV-Zielpopulation an. Diese berechnet er, indem er um die Angabe einen Unsicherheitskorridor von $\pm 10\%$ annimmt. Somit ergibt sich eine geschätzte Spanne für die GKV-Zielpopulation von 87 771 bis 107 275 Patienten.

Bewertung des Instituts

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Der Anteil an Patienten, die an schubförmig-remittierender MS leiden, unterscheidet sich von solchem im Dossier zu Teriflunomid (55 % vs. 57 %) [38]. Des Weiteren bezieht sich der pU im vorliegenden Dossier auf eine Auswertung einer größeren Stichprobe des MS-Registers (N = 23 949) und nicht auf die von Khil et al. (2009) durchgeführte Untersuchung, die nur auf 8695 Patienten basiert und auf dem Poster der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) aufgeführt ist [41]. Daher sind die für die Ermittlung der Zielpopulation verwendeten Parameter in allen 3 Schritten plausibel. Die angegebene Spanne des pU ist in ihrer Größenordnung plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz der MS aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dimethylfumarat auf Basis der Daten als „nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.5).

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit RRMS Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat festgelegt. Der pU stellt die Kosten ausschließlich für Interferon beta-1a (IFN β -1a) 44 μ g s. c. 3-mal pro Woche (Rebif) dar, eines der Präparate mit dem Wirkstoff IFN β -1a. Die Kosten für das Präparat Avonex mit demselben Wirkstoff sowie für IFN β -1b und Glatirameracetat fehlen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,35].

3.2.2 Verbrauch

Der pU berücksichtigt die bei Rebif erforderliche Aufitrationsphase nicht. Die weiteren Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel dargestellt.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Dimethylfumarat stellt der pU nachvollziehbar dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für ein großes Blutbild, die Leberfunktionstests und die Tests der Schilddrüsenfunktion sind plausibel. Es liegt eine leichte Überschätzung bei Dimethylfumarat für die Folgejahre vor, da die notwendige Anzahl der Leistungen im ersten Jahr der Berechnung zugrunde gelegt wurde, die Leistungen aber im ersten Jahr häufiger angezeigt sind als in den Folgejahren. Zudem ist ein Blutbild in der Fachinformation von Rebif für die zweckmäßige Vergleichstherapie IFN β -1a nicht zwingend angezeigt [3].

Die Kosten für fiebersenkende Analgetika sind plausibel, aber keine zwingende GKV-Zusatzleistung, da die deutsche Leitlinie auch die Gabe von Paracetamol empfiehlt. Wird Paracetamol berücksichtigt, fallen hier keine Kosten für die GKV an, da es sich bei Paracetamol um ein OTC-Präparat handelt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Dimethylfumarat sind mit 26 956,70 € pro Patient plausibel. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind ebenfalls plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Dimethylfumarat aufgrund der aktuellen MS-Therapeutika auf dem Markt von einem Versorgungsanteil von ca. 16 % aus. Dies entspricht 14 416 bis 17 742 Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Dimethylfumarat und Rebif sind ebenfalls plausibel. Bei der Kostendarstellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden ausschließlich die Kosten für das Präparat Rebif mit dem Wirkstoff IFN β -1a dargestellt. Eine Darstellung der Kosten für das Präparat Avonex mit demselben Wirkstoff fehlt. Zu den beiden anderen vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffen (Glatirameracetat oder IFN β -1b) macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers macht der pU administrative Angaben zum Arzneimittel und beschreibt den Wirkmechanismus von Dimethylfumarat sowie von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Der pU beschränkt sich bei letzteren Arzneimitteln jedoch auf die gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie festgelegten krankheitsmodifizierenden Basistherapien für milde bzw. moderate Verlaufsformen der RRMS [42]. Die Wirkmechanismen der Wirkstoffe Natalizumab, Fingolimod oder Alemtuzumab werden nicht beschrieben.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

In Abschnitt 3.4.1 des Dossiers zitiert der pU die relevanten Abschnitte (4.2 bis 4.7) aus der Fachinformation von Dimethylfumarat [35]. Die Angaben sind vollständig.

In Abschnitt 3.4.2 des Dossiers macht der pU Angaben zu den Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen) des European Public Assessment Reports (EPARs) ergeben [43]. Die Angaben sind vollständig.

In Abschnitt 3.4.3 soll der pU Bedingungen oder Einschränkungen benennen, die sich aus Annex IV des EPARs für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ergeben. Ein Anhang IV liegt im EPAR nicht vor [43].

In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers macht der pU Angaben zu den vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans im EPAR veröffentlicht sind [43]. Die Angaben sind umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dimethylfumarat wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet [35].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 11: Dimethylfumarat – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils 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. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Beta-Interferon 1a 44 µg s. c. (Rebif) eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Dimethylfumarat	87 771–107 275 ^a	Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Dimethylfumarat	Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	26 956,70 ^b	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei den Kosten für GKV-Zusatzleistungen wurden ausschließlich die Kosten für das erste Behandlungsjahr ausgewiesen.
Beta-Interferon (1a oder 1b) oder Glatirameracetat	Erwachsene Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose	22 124,70 ^b	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Beta-Interferon 1a pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch fehlt die Berücksichtigung des Präparates Avonex mit dem Wirkstoff IFN β -1a. Bei den Kosten für GKV-Zusatzleistungen liegt eine leichte Überschätzung vor, da ausschließlich die Kosten für das erste Behandlungsjahr ausgewiesen wurden. Zu den beiden anderen vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie vorgeschlagenen Wirkstoffen macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.
<p>a: Dargestellt ist jeweils 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. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Beta-Interferon 1a 44 μg s. c. (Rebif) eingeschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>b: Angaben des pU</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN β-1a: Interferon beta-1a; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DMF wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. Impfungen während der Behandlung mit DMF wurden nicht untersucht. Während der Behandlung mit DMF sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit

nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, NSAIDs oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) bei Patienten unter DMF erhöhen.

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

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

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

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

6 Literatur

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 16.06.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 02.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Merck. Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 07.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Biogen Idec. AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 07.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-1107.
6. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087-1097.
7. Cadavid D, Kim S, Peng B, Skurnick J, Younes M, Hill J et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(9): 1113-1121.
8. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72(23): 1976-1983.
9. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889-897.
10. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317(7): 408-414.
11. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 18(4): 418-424.
12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50(3): 701-708.

13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268-1276.
14. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(5): 283-287.
15. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-1506.
16. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031-2048.
17. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis; I: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4): 655-661.
18. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2010; 74(23): 1877-1885.
19. Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1277-1285.
20. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453-1460.
21. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-294.
22. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Mult Scler* 1995; 1(2): 118-135.
23. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-1504.

24. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005; 12(8): 649-656.
25. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(10): 903-914.
26. Jones B, Roger J, Lane PW, Lawton A, Fletcher C, Cappelleri JC et al. Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. *Pharm Stat* 2011; 10(6): 523-531.
27. Ades AE, Caldwell DM, Reken S, Welton NJ, Sutton AJ, Dias S. NICE DSU technical support document 7: evidence synthesis of treatment efficacy in decision making; a reviewer's checklist [online]. 01.2012 [Zugriff: 04.07.2014]. URL: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD7%20reviewer%20checklist.final.08.05.12.pdf>.
28. Whitehead A. *Meta-analysis of controlled clinical trials*. Chichester: Wiley; 2002.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Teriflunomid [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 16.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2727/2014-03-20_AM-RL-XII_Teriflunomid_2013-10-01-D-078_TrG.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 17.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teriflunomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-38 [online]. 20.12.2013 [Zugriff: 17.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 202). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-38_Teriflunomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840-846.
33. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 227-231.
34. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.

35. Biogen Idec. Tecfidera 120 mg magensaftresistente Hartkapseln, Tecfidera 240 mg magensaftresistente Hartkapseln: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 07.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Bundesversicherungsamt. Berichtigte Anlage 3 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV: berücksichtigungsfähige Arzneimittel je DxGruppe [online]. 30.11.2011 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2012/Festlegung_Klassifikationsmodell_2012_Berichtigung.zip.
37. Bundesversicherungsamt. Jahresausgleichbescheid-Risikogruppenanteile 2012 [online]. 05.11.2013 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/JAB_2012_Risikogruppenanteile.xlsx.
38. Sanofi-Aventis. Teriflunomid (Aubagio): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 25.09.2013 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-396/2013-09-25_Modul3A_Teriflunomid.pdf.
39. Stark W, Gärtner J. Multiple Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) des Kindes- und Jugendalters. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157(1): 67-80.
40. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. MS in Deutschland: Ziele und Ergebnisse des MS-Register-Projekts der DMSG [online]. 2009 [Zugriff: 04.06.2014]. URL: http://www.dmsg.de/msregister/publikationen/broschüre_2009_ms_in_deutschland.pdf.
41. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft. Viele MS-Patienten erhalten eine Immuntherapie: neue Ergebnisse des Deutschen MS-Registers auf derECTRIMS vorgestellt. Aktiv 2009; 224(3): 8-9.
42. Gold R. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Entwicklungsstufe: S2e [online]. 04.2014 [Zugriff: 08.05.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0501_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-06.pdf.
43. European Medicines Agency. Tecfidera: European public assessment report [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 02.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. 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 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bergmann, Arnfin	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?