

IQWiG-Berichte – Nr. 573

**Dimethylfumarat
(Psoriasis vulgaris) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-49
Version: 1.0
Stand: 22.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-49

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Miriam Luhn
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Dimethylfumarat, Psoriasis, Nutzenbewertung

Keywords: Dimethyl Fumarate, Psoriasis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	9
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	10
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	10
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	10
2.7.2.3.2 Studienpool	11
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	12
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	12
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	12
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	12
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	12
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	12

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	13
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	13
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	13
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	13
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	14
3	Kosten der Therapie	15
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	17
3.2.1	Behandlungsdauer	18
3.2.2	Verbrauch	18
3.2.3	Kosten.....	19
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	20
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	20
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
5	Literatur	29
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat	3
Tabelle 3: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat	5
Tabelle 5: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 6: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	22
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen und Ultraviolett-A-Licht
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2017 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<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	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, e}

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.
 b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten.
 c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
 d: Nachfolgend wird im Text folgende Bezeichnung für diese Fragestellung verwendet: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.
 e: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Weder für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen) noch für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien [einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale Psoralen und Ultraviolett-A-Licht [PUVA]] nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) liegen relevante RCTs für die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt

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.
 b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten.
 c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
 d: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt ^d	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, e}

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.
 b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten.
 c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
 d: Nachfolgend wird im Text folgende Bezeichnung für diese Fragestellung verwendet: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.
 e: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht

Der pU folgt zum größten Teil der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Abweichungen des pU werden in Abschnitt 2.7.1 kommentiert.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dimethylfumarat (Stand zum 17.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 17.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dimethylfumarat (letzte Suche am 16.10.2017)

Durch die Überprüfung wurden weder für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen) noch für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt) relevante Studien identifiziert. Der pU identifiziert für beide Fragestellungen ebenfalls keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung.

Im Modul 4 A stellt der pU zwar fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Studie BRIDGE dar [3]. Bei dieser Studie handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester (Präparat Fumaderm) und Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. Die Behandlung in der Studie BRIDGE erfolgte über den Zeitraum von 16 Wochen. Für die zu bewertende chronische Erkrankung wird jedoch eine Mindestdauer von 24 Wochen als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 2.2). Folglich ist die Studie BRIDGE für die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat nicht geeignet.

Der pU selbst schließt die Studie auch aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer explizit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein. Vielmehr erfolgt die Darstellung der Studienergebnisse ausschließlich zur Beschreibung des medizinischen Nutzens von Dimethylfumarat.

Die Studie BRIDGE ist (übereinstimmend mit dem pU) aufgrund der kurzen Behandlungsdauer nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt sowohl für die Fragestellung 1 als auch für die Fragestellung 2 keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Dimethylfumarat zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, vor.

Es gibt für erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen (Fragestellung 1) und für erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt (Fragestellung 2), jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
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. b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten. c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.7.1). d: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

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 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen

Der G-BA hat für die Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die eine systemische Therapie benötigen) als zweckmäßige Vergleichstherapie Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab festgelegt.

Der pU folgt dieser Festlegung zum größten Teil. In einigen Aspekten ergeben sich laut pU jedoch Abweichungen von der Festlegung des G-BA. Diese betreffen die Gabe von oraler PUVA und Ciclosporin.

Zur oralen PUVA führt der pU aus, dass eine langfristig angelegte PUVA-Erhaltungstherapie nach Erreichen einer Erscheinungsfreiheit nicht angezeigt ist. Seine Einschätzung untermauert der pU mit Ausführungen aus unterschiedlichen Leit- beziehungsweise Richtlinien [4-6]. Auch Ciclosporin sei laut pU für eine Langzeittherapie kontraindiziert.

Dem pU wird insofern gefolgt, als eine (langfristige) Erhaltungstherapie mit Ciclosporin oder oraler PUVA-Therapie nicht für alle Patientinnen und Patienten angezeigt ist. Entgegen der Einschätzung des pU weisen die Fachinformation von Ciclosporin [7] und (für die PUVA-Therapie) die vom pU selbst zitierte Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [5] darauf hin, dass eine Erhaltungstherapie mit Ciclosporin beziehungsweise PUVA bei einigen Patientinnen und Patienten erforderlich sein kann.

Die Konkretisierungen des pU haben insgesamt keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da dadurch vom pU keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt

Für die Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab festgelegt.

Der pU folgt im Wesentlichen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Nach Auffassung des pU ist jedoch auch der Wirkstoff Etanercept in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen. Diese Einschätzung begründet der pU wie folgt:

Zum einen führt der pU aus, dass Etanercept in den Leitlinien auf einer beziehungsweise gleichwertigen Stufe mit den anderen Biologika gesehen wird [4,8]. Zum anderen ließe sich ein Ausschluss von Etanercept aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht begründen. Der pU gibt an, dass direkt vergleichende Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Etanercept eine sehr geringe Patientenzahl aufweisen oder eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen haben und damit nicht den Anforderungen des G-BA an Studien für die Nutzenbewertung erfüllen. Auf Basis aktueller Evidenz [9,10] zum Vergleich der Biologika in der Erhaltungstherapie bei systemisch vorbehandelten Patienten sei zudem ein Ranking der Biologika nicht möglich oder es zeigen sich keine Unterschiede der Biologika in der Langzeittherapie [11]. Weiterhin werde Etanercept im deutschen Versorgungskontext wesentlich häufiger eingesetzt als zum Beispiel Infliximab [12].

Die Einschätzung des pU, dass Etanercept eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ist, wird nicht geteilt. Insbesondere wird in der Literatur (beispielsweise [13]) diskutiert, dass unter den Biologika Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab für die Langzeitbehandlung die höchste Wirksamkeit haben. Der pU nennt im Dossier keine Studien, die zumindest eine Gleichwertigkeit von Etanercept zu denen vom G-BA genannten Therapieoptionen zeigen.

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 Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Entsprechend der Aufteilung der Patientengruppen durch den G-BA unterscheidet der pU in seinem Dossier zwischen 2 Fragestellungen:

- Für die Fragestellung 1 (vom pU als Teilpopulation A genannt) untersucht der pU den Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen. Als Vergleichstherapie nennt er Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab.
- Für die Fragestellung 2 (vom pU als Teilpopulation B genannt) untersucht der pU den Zusatznutzen von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt. Als Vergleichstherapie nennt er Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Etanercept oder Secukinumab.

Für beide Fragestellungen untersucht der pU patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) im Rahmen von RCTs.

Auf Basis der Fragestellungen formuliert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 A Kriterien für den Ein- und Ausschluss der Studien für die Nutzenbewertung. Hier definiert der pU unter anderem zusätzlich, dass für die Bewertung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen heranzuziehen sind.

Den vom pU formulierten Fragestellungen sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf eine Ausnahme gefolgt: Für die Fragestellung 2 wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen (siehe Abschnitt 2.7.1).

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 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzen von Dimethylfumarat keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche 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 in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden sowohl für die Fragestellung 1 als auch für die Fragestellung 2 jeweils keine relevanten Studien identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 relevante RCTs zum Nachweis des Zusatznutzens von Dimethylfumarat. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Im Rahmen seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU zwar die Studie BRIDGE zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester beziehungsweise Placebo. Der pU führt jedoch explizit aus, dass die Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist und schließt sie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens ein. Ergebnisse der Studie BRIDGE stellt der pU in Modul 4 A ausschließlich zum Nachweis des medizinischen Nutzens dar. Der Einschätzung des pU, dass die Studie BRIDGE für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist, wird gefolgt, und zwar aus dem folgenden Grund:

Bei der Studie BRIDGE handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von Dimethylfumarat mit Fumarsäureester (Präparat Fumaderm) beziehungsweise Placebo bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris. In die Studie wurden sowohl Erwachsene, die noch keine systemische Therapie gegen Psoriasis erhalten haben eingeschlossen (Fragestellung 1), als auch Patientinnen und Patienten mit Vorbehandlung (Fragestellung 2). Aufgrund der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fumarsäureester für die Fragestellung 1) wäre somit – sofern alle weiteren Kriterien zum Studieneinschluss erfüllt worden wären – lediglich eine Teilpopulation der Studie relevant, nämlich Erwachsene ohne Vorbehandlung mit systemischen Therapien. Die Behandlung in der Studie BRIDGE erfolgte jedoch über den Zeitraum von 16 Wochen. Folglich ist die Studie BRIDGE für die Bewertung des

Zusatznutzens zu kurz. Derselbe Ausschlussgrund wird auch vom pU genannt. Übereinstimmend mit dem pU wird die Studie BRIDGE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 relevante RCTs vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2). Die Ergebnisse der vom pU für die Beschreibung des Nutzens dargestellten Studie BRIDGE werden nicht weiter kommentiert.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat herangezogen.

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 Dimethylfumarat 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 Dimethylfumarat 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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 relevante RCTs vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2). Dies entspricht auch der Einschätzung des pU. Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.1 des Moduls 4 A die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie BRIDGE, die vom pU zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dargestellt wird. Diese Ausführungen werden nicht kommentiert.

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 relevante RCTs vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

Im Rahmen der Informationsbeschaffung hat der pU eine Studie identifiziert (BRIDGE), die jedoch laut seiner Einschätzung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. In Abschnitt 4.4.2 des Moduls 4 A beschreibt der pU die Gründe hierfür. Zum einen sei ein Nichtunterlegenheitsdesign der Studie naturgemäß nicht zum Nachweis des Zusatznutzens geeignet. Zum anderen erfülle die Studie BRIDGE mit einer aktiven Behandlungsphase von 16 Wochen nicht die Anforderungen für den Nachweis des Zusatznutzens (Studiendauer mindestens 24 Wochen).

Die Einschätzung des pU, dass die Studie BRIDGE nicht zum Nachweis des Zusatznutzens geeignet ist, wird geteilt. Dies liegt jedoch ausschließlich an der kurzen Behandlungsdauer. Aus dem Nichtunterlegenheitsdesign ist dagegen nicht automatisch auf die fehlende Relevanz einer Studie zu schließen.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind im Abschnitt 2.3 dargestellt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat eingesetzt.

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 weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dimethylfumarat 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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Er identifiziert keine RCTs, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Psoriasis vulgaris nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Dimethylfumarat angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen [14].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

Fragestellung 1

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

Fragestellung 2

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris bereits nachweislich verbessert werden konnte. Einen therapeutischen Bedarf sieht er in der Bereitstellung von weiteren Behandlungsalternativen für ein patientenindividuell optimiertes Therapiekonzept, welches der Aufrechterhaltung beziehungsweise weiteren Verbesserung der Versorgung dienen soll.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert für Fragestellung 1 auf dem Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2015 [15]. Für Fragestellung 2 verweist der pU auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet der Psoriasis vulgaris aus dem Jahr 2015 [16]. Darüber hinaus bezieht er seine Angaben auf 2 weitere Beschlüsse im gleichen Indikationsgebiet aus dem Jahr 2017 [17,18].

Aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Secukinumab geht hervor, dass die Herleitung der Zielpopulation für Fragestellung 1 auf einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institutes zur Prävalenz der Psoriasis sowie auf Angaben aus der Literatur zu den angesetzten Patientenanteilen beruhte [19]. Für Fragestellung 2 geht aus dem entsprechenden Nutzendossier zu Apremilast hervor, dass die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis einer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH ermittelt wurde [20].

In Bezug auf die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation verweist der pU auf geringfügige Abweichungen in den Anwendungsgebieten von Secukinumab und Dimethylfumarat. Aus Sicht des pU ist eine weitere Anpassung der Patientenzahlen jedoch nicht erforderlich. Er begründet dies unter anderem mit der breiten Spanne der ausgewiesenen Zahlen in den jeweiligen Beschlüssen [15-18], die seines Erachtens sowohl Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen (entsprechend der Zulassung von Secukinumab [21]), als auch Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie benötigen (entsprechend der Zulassung von Dimethylfumarat [14]), abbildet.

Der pU setzt davon ausgehend eine Spanne von 19 800 bis 137 300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und eine Spanne von 32 400 bis 97 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 an. Eine eigene Berechnung sowie Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung gibt er nicht an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der jeweiligen Anzahl der GKV-Patienten aus den Beschlüssen des G-BA zu Secukinumab (Fragestellung 1) und Apremilast (Fragestellung 2) aus dem Jahr 2015 [15,16] ist nachvollziehbar, da die Zielpopulation der Wirkstoffe in den jeweiligen Fragestellungen weitestgehend der Zielpopulation von Dimethylfumarat entspricht. Dem Beschluss liegen die vom pU angegebenen Patientenzahlen in den Dossiers zu Secukinumab und Apremilast aus dem Jahr 2015 zugrunde [19,20]. Der pU diskutiert geringfügige Abweichungen in den Anwendungsgebieten sowie in den daraus resultierenden Fragestellungen für Secukinumab und Dimethylfumarat. Er geht jedoch davon aus, dass aufgrund dieser keine weitere Anpassung der Patientenzahlen erforderlich ist. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden.

In der entsprechenden Dossierbewertung zu Secukinumab (Fragestellung 1) wurde die ausgewiesene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel eingestuft. Dennoch bleiben kritisch bewertete Aspekte weiterhin bestehen. So wurde auf eine vorhandene Unsicherheit aufgrund methodischer Mängel hingewiesen, insbesondere bei der Bestimmung des Anteils der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis vulgaris und des Anteils der systemisch behandelten Patientinnen und Patienten [22].

In der entsprechenden Dossierbewertung zu Apremilast (Fragestellung 2) wurde die ausgewiesene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ebenfalls als in der Größenordnung plausibel bewertet. Es ist jedoch weiterhin zu berücksichtigen, dass diese insbesondere aufgrund einer Diskrepanz zwischen den herangezogenen Quellen für den Anteil der mittelschweren bis schweren Form der Psoriasis vulgaris mit Unsicherheit behaftet ist [23].

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass eine Suche des pU nach aktuellen Daten in dem betreffenden Anwendungsgebiet sinnvoll wäre, wenn er die Zahlen zur GKV-Zielpopulation auf Grundlage eines G-BA Beschlusses bestimmt. Nur so kann geprüft werden, ob gegebenenfalls aktuellere Zahlen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation oder Teilschritten existieren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet für die nächsten 5 Jahre eine annähernd gleichbleibende Prävalenz für die Indikation Psoriasis in Deutschland [24]. Eine tabellarische Darstellung weist er für diesen Abschnitt nicht aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 wurden vom G-BA Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab festgelegt.

Für Fragestellung 2 hat der G-BA Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab festgelegt.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten für Dimethylfumarat und die zweckmäßigen Vergleichstherapien separat für das 1. Jahr (Initial- und Erhaltungsphase) und das 2. Jahr (Erhaltungsphase). Nachfolgend werden jeweils für Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat, Secukinumab, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab nur die Berechnungen für das 2. Jahr bewertet.

Für die orale PUVA gibt der pU an, dass diese als Induktions- und nicht als Dauertherapie empfohlen wird und verweist dabei auf die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris

aus dem Jahr 2011 [4], welche sich derzeit in Überarbeitung befindet. Aus diesem Grund gibt der pU ausschließlich die Kosten für das 1. Behandlungsjahr an. Daher werden für die orale PUVA nur die Kosten der initialen Therapie in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt. Es ist darauf hinzuweisen, dass seit dem 15.09.2017 kein Präparat mit dem Wirkstoff Methoxsalen am Markt verfügbar ist, welches Bestandteil der oralen PUVA ist.

Für Methotrexat gibt der pU neben der Darreichungsform Tabletten auch die Kosten für Fertigspritzen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Alternative darstellen, werden die Angaben zu Methotrexat-Fertigspritzen in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für Infliximab weist der pU die Kosten für 2 unterschiedliche Präparate aus. In dieser Nutzenbewertung wird ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt.

Der pU weist zusätzlich die Kosten für Etanercept aus. Da Etanercept jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA festgelegt wurde, werden die Angaben in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für die ausschließlich medikamentösen Behandlungen sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [7,14,21,25-29].

Für Infliximab und Ustekinumab gibt der pU jeweils 1 Tag pro 8- beziehungsweise 12-wöchigem Behandlungszyklus an und verweist dabei auf die Fachinformationen [28,29]. Daraus leitet er 6,5 beziehungsweise 4,33 Behandlungstage pro Jahr ab.

Die orale PUVA wird zyklisch angewendet. Der pU geht von 32 bis 48 Behandlungstagen für die Induktionsbehandlung aus und verweist auf die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung aus dem Jahr 2006 sowie auf den Beschluss des G-BA zur Änderung der Richtlinie für die vertragsärztliche Versorgung zur Balneotherapie aus dem Jahr 2008 [6,30]. Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Secukinumab aus den Jahren 2015 und 2017 sowie zu Ixekizumab aus dem Jahr 2017 angegeben, dass die Behandlungsdauer der oralen PUVA patientenindividuell unterschiedlich ist [15,17,18].

3.2.2 Verbrauch

Für Dimethylfumarat setzt der pU für den Verbrauch eine Spanne an und verweist dabei auf die Fachinformation [14]. Für den unteren Wert dieser Spanne zieht er die Initialdosis von 30 mg pro Tag heran, für den oberen Wert der Spanne verweist er auf die maximale Tagesdosis von 720 mg.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der ausschließlich medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,21,25-29]. Für die orale PUVA gibt der pU 40 mg bis 60 mg

Methoxsalen pro Gabe an. Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Secukinumab aus den Jahren 2015 und 2017 sowie zu Ixekizumab aus dem Jahr 2017 angegeben, dass der Verbrauch der oralen PUVA patientenindividuell unterschiedlich ist [15,17,18].

Der Verbrauch von Ciclosporin, Methoxsalen-Tabletten und Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert [7,28,31]. Der pU rechnet gemäß Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 76,3 kg [32].

3.2.3 Kosten

Dimethylfumarat ist mit Stand vom 01.10.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Dimethylfumarat geben korrekt diesen Stand wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten für Fumarsäureester, Methoxsalen-Tabletten, Secukinumab, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2017. Der pU verweist darauf, dass der Vertrieb von Methoxsalen-Tabletten zum 15.09.2017 eingestellt wurde. Die vom pU ausgewiesenen Preise und Rabatte von Methoxsalen-Tabletten entsprechen dem zuletzt verfügbaren Stand.

Für Ciclosporin und Methotrexat liegen Festbeträge vor. Der pU gibt diese korrekt wieder, berücksichtigt in seiner Berechnung jedoch nicht den Herstellerrabatt.

Die Angaben des pU zu den Kosten ärztlicher Leistungen im Rahmen der oralen PUVA geben korrekt den Stand des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) in der Fassung vom 3. Quartal 2017 wieder [33].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Dimethylfumarat sowie die medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformationen [7,14,21,25-29] und geben korrekt den Stand des EBM in der Fassung vom 3. Quartal 2017 wieder [33].

Für die orale PUVA setzt der pU, neben einer jährlichen Hautkrebisuntersuchung sowie halbjährlichen Blut- und Urinkontrollen, 13 augenärztliche Untersuchungen für das 1. Behandlungsjahr an. Dies geht aus der Fachinformation zu Methoxsalen-Tabletten nicht hervor [31]. Augenärztliche Untersuchungen sollen in Abhängigkeit eines entsprechenden Befundes während der Behandlung wiederholt werden und sind daher bei der Kostenberechnung nicht für die gesamte Zielpopulation zu berücksichtigen.

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe ergeben sich für Infliximab Kosten, welche der pU separat ausweist. Pro applikationsfähiger Einheit setzt er einen Betrag von maximal 81 € an. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sind jedoch 71 € pro Anwendung gemäß Hilfstaxe anzusetzen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Infliximab stellen demnach eine Überschätzung dar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Dimethylfumarat Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 900,60 € bis 5880,28 €. Diese Angabe entspricht den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten (886,60 € bis 5866,28 €) sind plausibel. Die Angaben für die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen weitestgehend den Angaben der Fachinformation und liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Fumarsäureester, Secukinumab, Adalimumab und Infliximab sind nachvollziehbar und plausibel. Für Ustekinumab liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ebenfalls in einer plausiblen Größenordnung. Für Ciclosporin und Methotrexat liegt eine geringfügige Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, da der pU für beide Wirkstoffe nicht den Herstellerrabatt für den jeweiligen Festbetrag berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für die ausschließlich medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung. Für die orale PUVA berücksichtigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation von Methoxsalen ergeben.

Die vom pU für Infliximab separat ausgewiesenen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe stellen eine geringfügige Überschätzung dar.

Der pU gibt für die orale PUVA an, dass die Jahrestherapiekosten für die Initialtherapie pro Patientin und Patient, welche sich aus Arzneimittelkosten, Kosten ärztlicher Leistungen und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zusammensetzen, patientenindividuell sind. Dies stimmt mit den Beschlüssen des G-BA zu Secukinumab aus den Jahren 2015 und 2017 sowie zu Ixekizumab aus dem Jahr 2017 überein [15,17,18].

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine genaue Abschätzung der Versorgungsanteile für Dimethylfumarat zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für beide Fragstellungen in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Dimethylfumarat, Fumarsäureester, Secukinumab, Adalimumab und Infliximab sind nachvollziehbar und plausibel. Für

Ustekinumab liegen die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung. Für Ciclosporin und Methotrexat stellen die Angaben zu den Arzneimittelkosten eine geringfügige Überschätzung dar.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen für die ausschließlich medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung. Für die orale PUVA berücksichtigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation von Methoxsalen ergeben.

Die vom pU für Infliximab separat ausgewiesenen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe stellen eine geringfügige Überschätzung dar.

Der pU gibt für die orale PUVA an, dass die Jahrestherapiekosten für die Initialtherapie pro Patientin und Patient, welche sich aus Arzneimittelkosten, Kosten ärztlicher Leistungen und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zusammensetzen, patientenindividuell sind. Dies stimmt mit den Beschlüssen des G-BA zu Secukinumab aus den Jahren 2015 und 2017 sowie zu Ixekizumab aus dem Jahr 2017 überein [15,17,18].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dimethylfumarat wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Dimethylfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen ^b	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder orale PUVA oder Secukinumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
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. b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten. c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.7.1). d: Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dimethylfumarat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Therapie benötigen ^b	19 800–137 300	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beider Fragestellungen ist in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	32 400–97 100	
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Dimethylfumarat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Therapie benötigen ^b	900,60–5880,28 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Fumarsäureester		1083,85–6070,84 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Ciclosporin		2901,61–5450,37 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Ciclosporin und Methotrexat stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.
Methotrexat		79,86–218,02 ^{c, d}	Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung plausibel.
orale PUVA		patientenindividuell ^f	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.
Secukinumab		21 104,24 ^e	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Dimethylfumarat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien (einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	900,60–5880,28 ^c	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Adalimumab		21 381,10 ^e	Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Infliximab stellen eine geringfügige Überschätzung dar.
Infliximab		17 345,07 ^{e, g}	
Ustekinumab		20 523,27 ^e	
Secukinumab		21 104,24 ^e	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

- a: Angaben des pU zur Erhaltungstherapie. Zusätzlich benennt der pU Etanercept als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Erweiterung wird nicht gefolgt.
- b: Diese Population umfasst alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets abzüglich der in Fragestellung 2 benannten Patientinnen und Patienten.
- c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
- d: Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Jahrestherapiekosten von Methotrexat-Tabletten. Der pU hat darüber hinaus die Kosten von Methotrexat-Fertigspritzen in Modul 3 A des Dossiers dargestellt.
- e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
- f: Da der pU ausschließlich die Kosten für das 1. Behandlungsjahr ausweist, werden für die orale PUVA die Kosten der initialen Therapie aufgeführt.
- g: Für Infliximab weist der pU die Kosten für 2 Präparate aus. In dieser Nutzenbewertung wird ausschließlich das wirtschaftlichere Präparat berücksichtigt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe weist der pU separat aus.
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen und Ultraviolett-A-Licht

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Skilarence ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

Dosierung

Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.1). Wenn eine bestimmte Dosissteigerung nicht vertragen wird, kann die Dosis vorübergehend auf die zuletzt tolerierte Dosis reduziert werden. Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile*
- *Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*
- *Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen*
- *Schwangerschaft und Stillzeit*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologie

Skilarence kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl senken.

Vor der Behandlung

Vor Beginn einer Behandlung mit Skilarence muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Bei Vorliegen einer Leukopenie mit Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter) oder einer Lymphopenie mit Werten unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) oder sonstigen pathologischen Werten sollte keine Behandlung begonnen werden.

Während der Behandlung

Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen. In den folgenden Fällen besteht Handlungsbedarf:

Leukopenie: Bei Feststellung einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten sollte die Situation sorgfältig überwacht werden; bei Werten unter $3,0 \times 10^9/l$ (entspricht 3000/Mikroliter) sollte die Behandlung mit Skilarence abgebrochen werden.

Lymphopenie: Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) fällt, aber $\geq 0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) ist, sollten monatlich die Blutwerte kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens $1,0 \times 10^9/l$ (entspricht 1000/Mikroliter) angestiegen sind. Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter $0,7 \times 10^9/l$ (entspricht 700/Mikroliter) liegt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Infektionen

Skilarence ist ein Immunmodulator und könnte sich auf die Abwehrreaktion des Immunsystems bei Infektionen auswirken. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Skilarence eine Infektion entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden und vor Wiederbeginn der Therapie sollten die Nutzen und Risiken neu bewertet werden.

Opportunistische Infektionen / progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei der Anwendung anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel wurden Fälle opportunistischer Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), gemeldet. PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich sein oder zu schweren Behinderungen führen kann. PML wird wahrscheinlich von einer Kombination aus mehreren Faktoren verursacht.

Eine frühere Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung für die Entwicklung von PML. Risikofaktoren sind u. a. eine frühere immunsuppressive Behandlung und das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (wie z. B. einiger Autoimmunerkrankungen oder maligner hämatologischer Erkrankungen). Ein modifiziertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Ebenfalls gilt eine persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie während der Behandlung mit Dimethylfumarat als Risikofaktor für PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, insbesondere auf PML-Symptome, überwacht werden. Bei einem Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Skilarence umgehend abgebrochen werden und entsprechende weitere neurologische und radiologische Untersuchungen sind durchzuführen.

Nierenfunktion

Vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate sollte die Nierenfunktion überprüft werden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Nierenfunktion, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Leberfunktion

Es wird empfohlen, die Leberfunktion vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate zu überwachen, da bei einigen Patienten in der Phase III-Studie erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Leberwerte, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Skilarence in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde eine Übereinkunft über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms treffen.

Das mit dem BfArM abgestimmte Schulungsprogramm zielt darauf ab, die medizinischen Fachkreise über die Risiken schwerwiegender Infektionen, hauptsächlich von opportunistischen Infektionen, wie etwa einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu informieren und Hinweise zur Überwachung von Anomalien der Lymphozyten- und Leukozytenwerte zu geben.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, Van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, Fumaderm and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017; 176(3): 615-623.
4. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011 [online]. [Zugriff: 15.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0011_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01_abgelaufen.pdf.
5. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie [online]. 2015 [Zugriff: 15.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0291_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie [online]. 13.03.2008 [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-645/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_BAnz.pdf.
7. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral Weichkapseln: Fachinformation. 07.2015.
8. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: update 2015 [online]. [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
9. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11): 1331-1344.
10. Correr CJ, Rotta I, Teles TS, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM et al. Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013; 29(Suppl 1): S17-S31.

11. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1237-1254.
12. PsoBest. Aktuelle Einschlusszahlen [online]. 07.2017 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <https://www.psobest.de/einschlusszahlen>.
13. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015; 135(11): 2641-2648.
14. Almirall Hermal. Skilarence 30 mg/120 mg magensaftresistente Tabletten. 06.2017.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 2015 [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apremilast [online]. 2015 [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Ixekizumab [online]. 2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275.pdf.
19. Novartis Pharma. Secukinumab: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2015 [Zugriff: 14.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-861/2015-05-29_Modul3A_Secukinumab.pdf.
20. Celgene. Apremilast (Otezla): Plaque-Psoriasis; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 22.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-789/2015-02-13_Modul3A_Apremilast.pdf.

21. Novartis Pharma. Cosentyx 150mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-20 [online]. 28.08.2015 [Zugriff: 03.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 322). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apremilast: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 18.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-09_Apremilast_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maassen D et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. Arch Dermatol Res 2016; 308(6): 389-400.
25. Biogen Idec. Fumaderm initial, Fumaderm. 01.2016.
26. Hexal. MTX Hexal Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
27. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Hospira. Inflectra. 09.2016.
29. Janssen-Cilag International. STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 03.2017.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 31.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1409/MVV-RL_2017-03-16_iK-2017-06-07.pdf.
31. Galderma. Meladinine 10 mg Tabletten. 11.2014.
32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2014 [Zugriff: 18.07.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
33. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2017 [online]. [Zugriff: 29.08.2017]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2017.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kunz, Hans- Detlev, Deutscher Psoriasis Bund e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	ja

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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