

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Diroximelfumarat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Erwachsene, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diroximelfumarat

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Darüber hinaus liegen folgende weitere Kritikpunkte vor:

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Diroximelfumarat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.