

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	22. August 2014
Stellungnahme zu	Dimethylfumarat, Nr. 231, A14-14, Version 1.0, 30.07.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die Therapie bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose (MS) wird individuell an das Stadium, den Krankheitsverlauf und die Lebensumstände angepasst. Als Basistherapie bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) stehen verschiedene Interferon-beta-Präparate (IFN <math>\beta</math>-1a, IFN <math>\beta</math>-1b), Glatirameracetat (GA), Teriflunomid und seit diesem Jahr auch Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera<sup>®</sup>) zur Verfügung (1).</p> <p>DMF ist als Bestandteil von Fumaderm<sup>®</sup> bereits seit 1994 in der Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen (2).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>I) <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff INF <math>\beta</math>-1a zugelassen: INF <math>\beta</math>-1a 30 <math>\mu</math>g 1 x wöchentlich i.m. (Avonex<sup>®</sup>), sowie IFN <math>\beta</math>-1a 8,8 <math>\mu</math>g, 22 <math>\mu</math>g und 44 <math>\mu</math>g s.c. (Rebif<sup>®</sup>). Die empfohlene Dosierung von IFN <math>\beta</math>-1a s.c. beträgt 44 <math>\mu</math>g 3 x wöchentlich.</p> <p>Die <b>Auswahl von INF <math>\beta</math>-1a</b> in der Dosierung und Applikationsweise <b>44 <math>\mu</math>g s.c.</b> (Rebif<sup>®</sup>) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ist vor dem Hintergrund der vorhandenen Evidenz und Dosierungsempfehlungen <b>aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar.</b></p> <p>Es gibt Hinweise, dass INF <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s.c. (Rebif<sup>®</sup>) unter den in Deutschland verfügbaren IFN <math>\beta</math>-1a Präparaten (Rebif<sup>®</sup> und Avonex<sup>®</sup>) das Wirksamere ist. In einer Metaanalyse kam die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) zu dem Ergebnis, dass die intramuskuläre IFN <math>\beta</math>-1a Formulierung im indirekten Vergleich eine unterlegene Wirksamkeit in der Schubprophylaxe gegenüber anderen Basistherapeutika inklusive IFN-<math>\beta</math> 1a s.c. hatte (3). Ebenso kommt eine aktuelle Cochrane Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass IFN <math>\beta</math>-1a s.c. (Rebif<sup>®</sup>) in der Schubprophylaxe besser wirksam ist als IFN <math>\beta</math>-1a i.m. (Avonex<sup>®</sup>) (4). Insofern führt die Auswahl der subkutanen Formulierung in der empfohlenen Dosierung als ZVT zu einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eher „konservativen“ Bewertung des Zusatznutzens und ist nachvollziehbar. Eine Sensitivitätsanalyse des pU unter Einschluss anderer Dosierungen und der i.m.-Formulierung liegt nicht vor.</p> <p>Hutchinson et al. (5) – drei Angestellte des pU fungieren als Mitautoren – stellen in einer Publikation, die eine vom pU finanzierte Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von DMF gegenüber anderen Basistherapeutika bei RRMS zum Inhalt hat, richtigerweise fest, dass indirekte Vergleiche den direkten Vergleichen unterlegen seien (5). Nach Ansicht der Autoren, sollten indirekte Vergleiche Ergebnisse aus Head-to-head-Studien nicht ersetzen, sondern nur ergänzen (vgl. S. 625). Es stellt sich daher die Frage, warum der <b>pU für die vorliegende Nutzenbewertung auf die vorhandene Möglichkeit (CONFIRM-Studie) verzichtet hat, den direkten Vergleich gegenüber GA als ZVT vorzulegen.</b></p> <p>Auch wenn in der CONFIRM-Studie der GA-Arm nicht verblindet war, und die Studie zur Testung der Überlegenheit gegenüber Placebo konzipiert wurde, hätte der direkte gegenüber dem vorgelegten indirekten Vergleich (der den nicht verblindeten GA-Studienarm genauso einbezieht) eine höhere Aussagekraft gehabt. Zudem wurden die Patienten nicht von den behandelnden, sondern anderen Neurologen untersucht, denen die Studienmedikation nicht bekannt war. Auch bei DMF bleibt offen, ob die Verblindung im Einzelfall immer garantiert war, da die Flush-Symptomatik zu Behandlungsbeginn nur für DMF charakteristisch ist und häufig auftrat.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>II) <u>Studiendesign und Endpunkte der Zulassungsstudien</u></b></p> <p>Mit INF 13-1a hat der pU eine ZVT ausgewählt, die nicht in einer direkten Vergleichsstudie gegenüber DMF geprüft wurde. Da zum Nachweis des Zusatznutzens eine Netzwerk-Metaanalyse vorgelegt wurde, hat das IQWiG die beiden Zulassungsstudien (CONFIRM, DEFINE) nicht im Detail kommentiert.</p> <p>Die AkdÄ kommentiert im Folgenden relevante Aspekte der Zulassungsstudien:</p> <p>Insgesamt entspricht das Studiendesign von CONFIRM und DEFINE den Erwartungen für Zulassungsstudien mit einem hohen Standard.</p> <p>Das Design der CONFIRM-Studie hätte jedoch den Vergleich der aktiven Behandlungen (DMF versus GA) ermöglichen sollen.</p> <p>Eine Studiendauer von zwei Jahren entspricht den Anforderungen der EMA (European Medicines Agency)-Guideline zur Durchführung klinischer Untersuchungen von Arzneimitteln für die Behandlung der MS (6), ist allerdings <b>zu kurz für die ausreichende Erfassung der Krankheitsprogression</b> und zu kurz um die <b>Hypothese</b> einer – für DMF beanspruchten ((7), S. 18) – neuroprotektiven Wirkung zu untersuchen.</p> <p>Aus klinischer Sicht wird begrüßt, dass MRT-Befunde bei einer Subgruppe von Patienten erhoben wurden und mittels des MS Functional Composite Score (MSFC Gesamtscore, einzelne Skalen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Gehfähigkeit, Funktion oberer Extremitäten, Kognition) auch Beeinträchtigungen der Kognition erfasst wurden ((7), S. 40). Allerdings hätte man den Einsatz weiterer Skalen zur <b>Erfassung neuropsychologischer Verlaufsparemeter, einschließlich der Fatigue</b>, erwartet.</p> <p>Eine Analyse von <b>Subgruppen nach Vorbehandlung</b>, auch zur Untersuchung Therapieabfolge, wäre der Wirksamkeit in Abhängigkeit von der wünschenswert gewesen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p><b>III) <u>Vom pU durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse</u></b></p> <p>Das IQWiG hält den vorgelegten indirekten Vergleich für Aussagen zum Zusatznutzen (ZN) von DMF gegenüber IFN <math>\beta</math>-1a aus folgenden Gründen für ungeeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Der indirekte Vergleich ist inhaltlich unvollständig.</li> <li>b) Das verwendete statistische Modell der Netzwerk-Metaanalyse ist nicht geeignet.</li> <li>c) Die drei grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen – Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz – sind vom pU nicht adäquat überprüft worden. Darüber hinaus ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zweifelhaft.</li> </ul> <p>Die AkdÄ teilt die Kritik des IQWiG im Punkt a nicht (siehe unter I. Auswahl der ZVT durch den pU), schließt sich der Kritik der Punkte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4, S. 74, 75; IQWiG Dossier- bewertung, S. 4	<p>b und c jedoch teilweise an:</p> <p><b>Eignung des statistischen Modells</b></p> <p>Der pU hat dem Dossier Unterlagen zur durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse beigefügt, die der AkdÄ nicht vorliegen. Laut IQWiG wurde die Netzwerk-Metaanalyse auf Basis generalisierter linearer gemischter Modelle (GLMMs) durchgeführt und dabei der Behandlungseffekt als fester Effekt und der Studieneffekt als zufälliger Effekt modelliert.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sollten für eine Netzwerk-Metaanalyse grundsätzlich gemischte Modelle mit festen und zufälligen Effekten genutzt werden. Es liegt nahe, dass nicht in allen Studien die Effekte zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen gleich sind, sondern dass diese zufällig schwanken. Daher ist es sinnvoll, die Behandlungsgruppen-Studien-Interaktion zusätzlich als zufälligen Effekt zu modellieren. In der Netzwerk-Metaanalyse des pU wurde die Behandlungsgruppen-Studien-Interaktion jedoch nicht als zufälliger Effekt modelliert. Damit weicht der pU vom üblichen Vorgehen in Metaanalysen ab. Stattdessen wurde die individuelle Studie als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen. Davon wird in der Literatur abgeraten (8;9). Bei Whitehead 2002 heißt es diesbezüglich beispielsweise "This approach is rarely used." (S. 149) (10), und "Treating the study effects as random parameters is controversial in the field of meta-analysis." (S. 144) (11). Daraus ergibt sich, dass das Modell a) nicht dem Standard entspricht und b) es erlaubt,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="145 694 257 853">IQWiG Dossierbewertung, S. 9</p> <p data-bbox="145 1165 257 1356">IQWiG Dossierbewertung, S. 19 ff., 30 ff.</p>	<p data-bbox="313 534 1198 662">direkte Vergleiche zwischen Behandlungsarmen verschiedener Studien durchzuführen, was eigentlich vermieden werden sollte. <b>Somit schließt sich die AkdÄ der Kritik des IQWiG am gewählten statistischen Modell an.</b></p> <p data-bbox="313 678 1198 845">Das IQWiG führt aus, dass mit der Wahl des Modells die Standardfehler im Vergleich zu einem Modell mit festen Effekten unterschätzt werden könnten. In der Konsequenz könnte fälschlicherweise eine statistische Signifikanz von Behandlungseffekten angenommen werden.</p> <p data-bbox="313 861 1198 1101">Aus Sicht der AkdÄ wäre der Vergleich jedoch kein Modell mit nur festen, sondern ein Modell mit gemischten Effekten. Daher ist <b>aus Sicht der AkdÄ nicht vorherzusagen, welche Auswirkungen die unübliche bzw. fehlerhafte Wahl des statistischen Modells auf die Schätzung der Behandlungseffekte genommen hat.</b> Um dies zu beurteilen wäre die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse mittels Wahl eines gängigen statistischen Modells notwendig.</p> <p data-bbox="313 1117 481 1149"><b>Ähnlichkeit</b></p> <p data-bbox="313 1165 1198 1364">Das IQWiG beschreibt die eingeschlossenen Studien bzw. die Charakteristika der Studienpopulationen und kommt – im Gegensatz zum pU – zu dem Schluss, dass die Populationen hinsichtlich Vorbehandlung, Krankheitsschwere, Krankheitsdauer (hier sollte es besser Diagnosedauer heißen) und Schubaktivität zu unterschiedlich seien, um mittels eines indirekten Vergleichs einen ZN zu be-</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 10;  Dossier Modul 4, S. 104, 308–310	<p>gründen.</p> <p>Insbesondere hinsichtlich der unterschiedlichen Schubraten, die bspw. in den Placebogruppen der eingeschlossenen Studien zwischen 39 % und 84 % schwanken, ist für die AkdÄ die Kritik des IQWiG aus medizinischer Sicht nachvollziehbar. Hinsichtlich der Schübe muss zudem berücksichtigt werden, dass deren Definition und Behandlung in den Studien ggf. unterschiedlich gehandhabt wurden und die schubassoziierte Steroidgabe selbst eine relevante Ko-Therapie mit möglichem Einfluss auf den Studieneffekt darstellt.</p> <p>Gleichzeitig erscheint es der AkdÄ unrealistisch, für indirekte Vergleiche in der MS-Therapie eine hohe Ähnlichkeit der Studien- bzw. Patientencharakteristika zu fordern. Diese Voraussetzung wurde auch in den kürzlich publizierten Metaanalysen der Cochrane Gruppe ((4); DMF noch nicht berücksichtigt) und des CADTH ((3); inklusive DEFINE und CONFIRM) nicht erfüllt. Die eingeschlossenen MS-Studien wurden zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, zwischen denen sich Diagnose und Therapie der MS weiterentwickelt haben. Die Patientenpopulationen, die seit Zulassung von IFN-<math>\beta</math> und GA für einen Einschluss in Studien zur Verfügung stehen, haben sich wesentlich verändert. Es gibt beispielsweise aktuell deutlich weniger Patienten, die mit vergleichbarer Krankheitsaktivität nicht bereits eine Schubtherapie erhalten. Niedrigere Schubraten in aktuellen Head-to-head-Studien (REGARD, BECOME) versus in älteren placebokontrollierten (Zulassungs-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 10;  Dossier Modul 4, S. 25, 72; S. 321, 332	<p>)Studien können auch auf diese Veränderungen in den Patientenpopulationen zurückgeführt werden (12;13).</p> <p>Vor dem Hintergrund der Studienlage in der MS-Therapie ist die <b>AkdÄ im Ergebnis der Ansicht, dass sich die Studienpopulationen zwar hinsichtlich relevanter Kriterien unterscheiden, dies einer metaanalytischen Auswertung jedoch nicht prinzipiell entgegensteht, sondern bei der Bewertung der Ergebnissicherheit berücksichtigt werden sollte.</b></p> <p><b>Homogenität</b></p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass es nicht adäquat ist, aus der Nichtsignifikanz potenzieller Einflussfaktoren auf Homogenität zu schließen. Der pU hat mögliche Heterogenität der in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossenen Studien mithilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen identifiziert. Für die signifikanten Einflussfaktoren wurde das Ausmaß auf den Schätzer jeweils kommentiert (wenn auch nicht quantifiziert), für die nicht-signifikanten Einflussfaktoren jedoch nicht. Die Signifikanz oder Nichtsignifikanz einzelner potenzieller Einflussfaktoren allein ist für die adäquate Beurteilung jedoch nicht ausreichend, sondern es sollte dargestellt werden, ob der Schätzer für den Behandlungseffekt deutlich beeinflusst wird. Daher wäre es <b>aus Sicht der AkdÄ wünschenswert gewesen, die entsprechenden Ergebnisse der Korrelations- und Regressionsanalysen transparenter darzustellen.</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4, S. 25;  IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, S. 337, S. 312	<p><b>Konsistenz</b></p> <p>Die Prüfung der Konsistenz durch den pU erfolgte mittels qualitativem Vergleich von Größe und Richtung des Effektschätzers für DMF vs. Placebo bzw. von DMF vs. GA in den Zulassungsstudien und im Vergleich mit dem Netzwerk. Das IQWiG kritisiert (unter anderem), dass keine formalen Konsistenzkriterien angewendet wurden. Die deutlichsten Unterschiede in den Ergebnissen des direkten und indirekten Vergleichs zeigen sich im Vergleich von DMF versus GA für die Endpunkte EDSS nach 24 Wochen (Risk Ratio im direkten Vergleich 0,70; im indirekten 0,85) und Anteil Patienten mit Schüben (Risk Ratio im direkten Vergleich 0,89; im indirekten 0,77).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWiG nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund der Studienlage in der MS-Therapie (siehe oben) ist die AkdÄ <b>im Ergebnis jedoch der Ansicht, dass die Effekte ausreichend konsistent für eine metaanalytische Auswertung sind.</b></p>	
	<p><b>IV) <u>Bewertung des Zusatznutzens</u></b></p> <p>In die Bewertung des Zusatznutzens von DMF 2 x 240 mg oral versus IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s.c. mittels Netzwerkanalyse sind <u>folgende Endpunkte eingegangen</u>:</p> <p><u>Nutzen</u>: Anteil Patienten mit Schüben, jährliche Schubrate, steroid-behandelte Schübe, Behinderungsprogression mittels EDSS (12-Wochen-Bestätigung und 24-Wochen-Bestätigung);</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4, S. 39, 40</p> <p>Dossier Modul 4, S. 42; S. 353 ff.;</p>	<p><u>Schaden</u>: Gesamtrate Todesfälle, schwere UAW, Therapieabbrüche aufgrund von UAWs, Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome.</p> <p>Daten zur ZVT und damit zum Zusatznutzen/-schaden <u>fehlen für einige Endpunkte</u>: darunter u. a. Lebensqualität (mittels SF-36, EQ-5D, VAS), Behinderungsprogression mittels MSFC (mit Subskala zur Kognition), Gesamtrate UAW, Infektionen, Flush, gastrointestinale Ereignisse.</p> <p>Ein <u>statistisch signifikanter Zusatznutzen</u> von DMF 2 x 240 mg oral versus IFN <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s.c. (3 x wöchentlich) hat sich laut Modul 4 des pU gezeigt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den <u>Anteil Patienten mit Schüben</u> (Risk Ratio 0,791; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65–0,97; <math>p &lt; 0,05</math>) und</li> <li>• die <u>jährliche Schubrate</u> (Annualized Relapse Rate Ratio [ARR] 0,796; 95 % CI 0,65–0,97; <math>p &lt; 0,05</math>).</li> </ul> <p>Die Ergebnisse für die übrigen Endpunkte waren <u>nicht signifikant</u> unterschiedlich. Der pU kommt zu dem Ergebnis, dass die <u>Reduktion der Schübe im indirekten Vergleich einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet</u>.</p> <p>Ferner ergeben sich laut pU <u>„bedeutsame patientenrelevante Vorteile“</u> aus dem fehlenden Auftreten von <u>grippeähnlichen</u> Symptomen, die sich laut pU wegen der hohen Ereignisraten unter Placebo</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 39; S. 356– 357</p> <p>Dossier Modul 4, S. 180– 184; S. 185– 187;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 38</p>	<p>nicht haben darstellen lassen. Die vom pU hier angeführte Inzidenz von 70 % unter Rebif® lässt sich in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien jedoch nicht verifizieren (dort mit 31 % bis zu 59 % angegeben). Für die Gewichtung dieser UAW sollte berücksichtigt werden, dass sich die grippeähnlichen Symptome laut MS-Leitlinie meist durch eine einschleichende Dosierung, abendliche Injektionen sowie prophylaktische Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kupieren lassen (1).</p> <p>Im Dossier findet sich kein signifikanter Unterschied in den <u>Therapieabbrüchen</u> aufgrund von UAW, der die Annahme einer insgesamt besseren Verträglichkeit von DMF stützen könnte. Zudem sind die unter DMF auftretenden <u>Flush-Symptome</u> (34 % bei mit DMF vs. 4 % bei mit Placebo behandelten Patienten in den Zulassungsstudien, darunter insgesamt 1 % schwerwiegend) und <u>gastrointestinale Beschwerden</u> (48 % bei mit DMF vs. 37 % bei mit Placebo behandelten Patienten in den Zulassungsstudien, insgesamt 1 % schwerwiegend) nicht in die Gesamtschau zum Zusatznutzen eingegangen. Für die Gewichtung dieser UAW sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sie zu einem Großteil im Behandlungsverlauf rückläufig sind.</p> <p>Es wird vom pU darauf verwiesen, dass die <u>Applikationsweise</u> und die damit verbundenen Vorteile für Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten. Hier wäre aus Sicht der AkdÄ die Möglichkeit zur Einbeziehung dieses Aspekts gegeben gewe-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 33	<p>sen, wenn die vom pU angeführten Argumente (fehlende Reaktionen an der Einstichstelle, Wegfall der Selbstinjektion) mit Daten (z. B. über Ausmaß und Schwere <u>applikationsbedingter UAW</u> der ZVT, Auswirkung auf die <u>Lebensqualität</u>) belegt worden wären.</p> <p>Wie bereits vom IQWiG bemängelt, wurden im Herstellerdossier (Modul 4) die <u>Ergebnisse für den in der Zulassungsstudie CONFIRM geprüften GA-Studienarm nicht dargestellt</u>. Für alle anderen in die Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurden die Ergebnisse der Studienarme genannt. Somit sind dem Dossier keine Daten über mögliche Vorteile einer oralen (DMF) versus subkutanen Studienmedikation (am Beispiel von GA) zu entnehmen.</p> <p>In die vergleichende Bewertung des Schadens sollten aus Sicht der AkdÄ <u>weitere potenzielle unerwünschte Wirkungen bzw. Risiken</u> beider Arzneimittel eingehen:</p> <p>In der Fachinformation von INF <math>\beta</math>-1a 44 <math>\mu</math>g s.c. (Rebif<sup>®</sup>) werden <u>Depressionen</u> als häufig angegeben (14). In den DMF-Zulassungsstudien traten Depressionen selten und nicht häufiger als unter Placebo auf ((7), S. 91). Jedoch sind in den letzten Jahren einzelne Studien publiziert worden, die einen Kausalzusammenhang in Frage stellen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist daher nicht eindeutig geklärt, inwieweit bzw. in welchem Ausmaß das Risiko für das Auftreten einer Depression unter Interferon-<math>\beta</math> erhöht ist (1).</p> <p>Demgegenüber stehen mögliche Risiken von DMF, die aus der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Langzeittherapie bei Psoriasis bekannt sind bzw. die derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden können.</p> <p>Aus der Langzeitanwendung von Fumaraten in der Behandlung der Psoriasis ist bekannt, dass es in Einzelfällen bei länger anhaltender Lymphopenie zu opportunistischen Infektionen wie z. B. einer <u>Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML)</u> gekommen ist (7;15–17). Die AkdÄ hat zudem über ein reversibles Kaposi-Sarkom sowie eine Nocardiose im Zusammenhang mit einer vermutlich durch Fumarsäure ausgelösten Lymphozytopenie berichtet (18;19). Da der Wirkmechanismus von DMF in der Therapie der MS nicht vollständig bekannt ist, wird die PML nach Meinung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA als potenzielles Risiko gesehen ((7), S. 100). Bei 28 % der Patienten unter DMF 2 x täglich vs. 3 % unter Placebo trat eine Lymphozytopenie von <math>&lt; 0,8 \times 10^9/L</math> auf, bei 6 % unter DMF 2 x täglich vs. <math>&lt; 1 \%</math> unter Placebo fielen die Lymphozyten unter <math>0,5 \times 10^9/L</math> ((7), S. 93, 94). Anders als bei Fumaderm® (2) existieren keine Vorgaben, die Therapie mit DMF in Abhängigkeit vom Auftreten einer Lymphozytopenie abzusetzen.</p> <p>Es ist nicht abschließend geklärt, ob DMF eine <u>nephrotoxische Wirkung</u> hat. Auf Basis der präklinischen Untersuchungen wird eine tubuläre Nierenschädigung als ein potenzielles Risiko angesehen ((7), S. 22, 27). In den placebokontrollierten Studien war die Häufigkeit einer Proteinurie unter DMF 2 x täglich gering höher als unter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4, S. 378– 380	<p>Placebo (9 % vs. 7 %). Nebenwirkungen an Nieren und Harnwegen traten insgesamt aber etwa vergleichbar häufig auf (19 % vs. 18 %; (7), S. 90). Spontan gemeldete und publizierte Einzelfälle geben Hinweise auf die Auslösung eines akuten Nierenversagens als mögliche Nebenwirkung Fumarsäure-haltiger Arzneimittel in der Therapie der Psoriasis und MS (20).</p> <p>Die Extensionsstudie ENDORSE zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von DMF bei RRMS über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren läuft laut Dossier noch bis Juni 2016. Ergebnisse der Interimsanalyse hätten bisher jedoch keine neuen Sicherheitsaspekte hinsichtlich möglicher opportunistischer Infektionen oder renaler Ereignisse erbracht (21).</p>	
	<p><b>V) <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Es ist unbekannt, welche Auswirkungen die Wahl des statistischen Modells auf die Schätzung der Behandlungseffekte von DMF versus INF <math>\beta</math>-1a s.c. genommen hat. Hierfür wären Ergebnissen aus einer Netzwerk-Metaanalyse auf Basis eines üblicheren statistischen Modells notwendig. Zudem zeichnen sich die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien durch Heterogenität bei medizinisch relevanten Patientencharakteristika aus und vergrößern die Ergebnisunsicherheit weiter.</p> <p>Aufgrund dieser Unsicherheiten liegt aus Sicht der AkdÄ <b>ein Anhaltspunkt</b> dafür vor, dass DMF die Schübe wirksamer reduziert</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als INF <math>\beta</math>-1a s.c.</p> <p>Ob bzw. wie sich der Vorteil von DMF hinsichtlich der Reduktion der Schübe in eine Verzögerung der MS-Krankheitsprogression umsetzt, ist nicht klar (6). Ein statistisch signifikanter Vorteil von DMF vs. INF <math>\beta</math>-1a s.c. in Bezug auf die Behinderungsprogression konnte (mittels der auf zwei Jahre begrenzten Zulassungsstudien) nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Den Vorteilen von DMF gegenüber INF <math>\beta</math>-1a in Bezug auf die Applikationsweise und den grippeähnlichen Symptomen stehen Nachteile hinsichtlich der gastrointestinalen Verträglichkeit und den Flush-Symptomen gegenüber.</p> <p>Es ist fraglich, inwieweit ein Anhaltspunkt für einen Vorteil von DMF gegenüber INF <math>\beta</math>-1a s.c. in der Reduktion der Schubfrequenz das potenzielle Risiko einer schwerwiegenden Infektion wie der PML aufwiegt.</p> <p>In der Abwägung von Zusatznutzen und -risiken gelangt die AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt zu der Bewertung, dass ein <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> zu erkennen ist. Wegen der bestehenden Unsicherheit sollte das Risiko für das Auftreten einer PML <b>in einem Jahr neu beurteilt</b> werden. In Abhängigkeit von diesem Ergebnis wäre die Bewertung des Zusatznutzens von DMF ggf. zu aktualisieren.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2e-Leitlinie: DGN: Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Kapitel Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten. AWMF-Registernr.: 030/050, Ergänzung April 2014. Online-Version, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Stand: Januar 2012.
2. Biogen Idec Limited: Fachinformation "Fumaderm<sup>®</sup> initial, Fumaderm<sup>®</sup>". Stand: September 2013.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014; 1.
4. Filippini G, Del GC, Vacchi L et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD008933.
5. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E et al.: Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin 2014; 30: 613-627.
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev 2. London, 20. September 2012.
7. European Medicines Agency (EMA): Tecfidera - Dimethylfumarat: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002601/WC500162070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002601/WC500162070.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002601/0000/Rev 1, Doc.Ref.: EMA/800904/2013. London, 26. November 2013.
8. Senn S: The many modes of meta. Drug Information Journal, 2000; 535-549.
9. Jones B, Roger J: Statistical approaches for conducting network meta-analysis in drug development. Pharmaceut Statist 2014; 10: 523-531.
10. Whitehead A: Comparisons between the various models. In: Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials., 2003; 147-150.
11. Whitehead A: random study effects. In: Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials., 2003; 144-147.
12. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P et al.: Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 71: 766-773.

13. Rieckmann P: Clinical trials in multiple sclerosis: current and future requirements - potential pitfalls. J Neurol 2008; 255 Suppl 6: 66-68.
14. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: April 2014.
15. Ermis U, Weis J, Schulz JB: PML in a patient treated with fumaric acid. N Engl J Med 2013; 368: 1657-1658.
16. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F et al.: PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. N Engl J Med 2013; 368: 1658-1659.
17. Biogen Idec Limited: Fumaderm<sup>®</sup> initial/Fumaderm<sup>®</sup>: Vermeidung des Risikos opportunistischer Infektionen durch Einhaltung regelmäßiger Laborkontrollen und weiterer Warnhinweise während der Therapie. Rote Hand Brief vom 25. Juni 2013.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Nokardiose bei Lymphopenie durch Fumaderm<sup>®</sup>. Dtsch Arztebl 2013; 110: A 1220-1221.
19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Reversibles Kaposi-Sarkom unter Fumaderm<sup>®</sup>-assoziierter Lymphozytopenie. Dtsch Arztebl 2009; 106: A 2380.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: "Aus der UAW-Datenbank": Akutes Nierenversagen unter der Behandlung mit Fumarsäure bei Multipler Sklerose. Dtsch Arztebl 2014; 111: A 1177-1178.
21. Philips JT: Safety profile of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis: long-term interim results from the ENDORSE extension study. Stand: 3. Oktober 2013.