

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dimethylfumarat (Tecfidera<sup>TM</sup>)*

Biogen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32
1.9 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CONNECT .....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur .....	49

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µg	Mikrogramm
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALC	Absolute Lymphozytenzahl
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Annualized Relapse Rate
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test – Revised
CD	Cluster of differentiation
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CYP P450	Cytochrom P450
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication (Rote-Hand-Brief)
DMF	Dimethylfumarat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPAR	European Public Assessment Report
GA	Glatirameracetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Health Care Provider (Gesundheitsdienstleister)
HR	Hazard Ratio
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN β	Interferon beta
JCV	John-Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
LLN	Untere Normgrenze (Lower Limit of Normal)
LS MD	Least Squares Mean Difference
MAH	Marketing authorisation holder (Zulassungsinhaber)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mITT	Modified intention to treat
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar (not available)
PCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PL	Package leaflet (Packungsbeilage)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Biogen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riedenburger Straße 7 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Biogen Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Dimethylfumarat
<b>Handelsname:</b>	Tecfidera™
<b>ATC-Code:</b>	L04AX07
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	12676



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	04868876 04870548 10946899
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. G35.1 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf <ul style="list-style-type: none"> <li>• G35.10 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</li> <li>• G35.11 - Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression</li> </ul> </li> <li>2. G35.9 – Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet</li> </ol>
<b>Alpha-ID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I29259: Pädiatrische Multiple Sklerose</li> <li>• I98549 Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf</li> <li>• I99339 Multiple Sklerose</li> <li>• I128985 Akute multiple Sklerose Typ Marburg</li> <li>• I99337 Aszendierende Multiple Sklerose</li> <li>• I99325 Bulbäre Multiple Sklerose</li> <li>• I99349 Disseminierte Entmarkungsenzephalomyelitis</li> <li>• I109005 Disseminierte Gehirnsklerose</li> <li>• I9934 Disseminierte Hirnsklerose</li> <li>• I99346 Disseminierte Multiple Sklerose</li> <li>• I9935 Disseminierte Myelosklerose des Zentralnervensystems</li> <li>• I99324 Disseminierte Rückenmarksklerose</li> <li>• I99333 Disseminierte Sklerose</li> <li>• I99323 Disseminierte zerebrospinale Sklerose</li> <li>• I99347 ED [Encephalomyelitis disseminata]</li> <li>• I99350 Encephalomyelitis disseminata</li> <li>• I99348 Encephalomyelitis periaxialis sclerotica disseminata</li> <li>• I99329 Generalisierte Multiple Sklerose</li> <li>• I99335 Hemiplegische Multiple Sklerose</li> <li>• I108550 Insulare Gehirnsklerose</li> <li>• I99343 Insulare Hirnsklerose</li> <li>• I9933 Insuläre Sklerose</li> <li>• I99320 Lumbosakrale Multiple Sklerose</li> </ul>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"><li>• I10855 Miliare Gehirnsklerose</li><li>• I99342 Miliare Hirnsklerose</li><li>• I99326 MS [Encephalomyelitis disseminata]</li><li>• I109014 Multiple Gehirnsklerose</li><li>• I99344 Multiple Hirnsklerose</li><li>• I99332 Multiple Sklerose des Hirnstamms</li><li>• I99352 Multiple Sklerose des Rückenmarks</li><li>• I99322 Multiple zerebrospinale Sklerose</li><li>• I99330 Paraplegische Multiple Sklerose</li><li>• I99327 Polysklerose</li><li>• I99328 Sclérose en plaques</li><li>• I99336 Sklerotische Plaques</li><li>• I9932 Spinale Multiple Sklerose</li><li>• I99353 Zerebrale Multiple Sklerose</li><li>• I99338 Progressive bulbäre Sklerose</li></ul>
--	--

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Anwendungsgebiet bis zur Indikationserweiterung: Tecfidera™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose angewendet. (siehe Abschnitt 5.1 für wichtige Informationen über die Populationen, für die eine Wirksamkeit bestätigt wurde)	Erstzulassung: 30.01.2014	B
Zulassungserweiterung pädiatrische Indikation: Tecfidera™ wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren <sup>b</sup> mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.	Zulassungserweiterung pädiatrische Indikation: 13.05.2022	
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
b: Bestandteil des vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ist ausschließlich die pädiatrische Indikation: „Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit RRMS“		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Interferon beta-1a

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Auf Anforderung der Biogen GmbH (Beratungsanforderung 2021-B-213) hat am 08. September 2021 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden.

Auf Basis des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes hat der G-BA eine Patientenpopulation definiert: „Kinder und Jugendliche von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben oder mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelte Kinder und Jugendliche, deren Erkrankung nicht hoch aktiv ist“.

Für diese Patientenpopulation wurde vom G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

- Interferon beta-1a (IFN  $\beta$ -1a) oder Interferon beta-1b (IFN  $\beta$ -1b) oder Glatirameracetat (GA)

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dimethylfumarat (DMF) wird die Studie CONNECT (109MS306) herangezogen. Es handelt sich bei der Studie CONNECT um eine offene, parallele, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie, bei dem die pädiatrischen Patientinnen und Patienten ( $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahre) mit RRMS entweder in den DMF-Arm oder in den IFN  $\beta$ -1a-Vergleichsarm randomisiert wurden.

In der Studie CONNECT wurden 156 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und randomisiert (79 Patientinnen und Patienten in den DMF-Arm und 77 Patientinnen und Patienten in den IFN  $\beta$ -1a-Arm). Nach der Randomisierung in Teil 1 verließen insgesamt 6 Patientinnen und Patienten die Studie, ohne eine Dosis der Studienmedikation erhalten zu haben. Davon war ein Patient oder eine Patientin im DMF-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im IFN  $\beta$ -1a-Arm. Für diese Patientinnen und Patienten fand keine Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten zu Baseline statt. Zudem ist anzumerken, dass die meisten dieser Studienabbrecher im IFN  $\beta$ -1a-Arm auftraten. Eine Imputation des IFN  $\beta$ -1a-Armes würde demnach den DMF-Arm bevorteilen und die Ergebnisse verzerren. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten als bewertungsrelevante Patientenpopulation angesehen, sondern alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Da die vorliegende Zulassung von DMF im Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten ab einschließlich 13 Jahren umfasst, werden nur die Studienergebnisse für diese Patientenpopulation berücksichtigt und alle Patientinnen und Patienten  $< 13$  Jahre (7 Patientinnen und Patienten im DMF-Arm und 8 Patientinnen und Patienten im IFN  $\beta$ -1a-Arm) gemäß zugrundeliegendem Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellte zu bewertende Patientenpopulation der Studie CONNECT beinhaltet somit RRMS-Patientinnen und -Patienten ab 13 Jahren, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 135), und wird im Folgenden als modified intention to treat (mITT)-Population bezeichnet. Es wurden 71 Patientinnen und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten in den DMF-Arm und 64 Patientinnen und Patienten in den IFN  $\beta$ -1a-Arm randomisiert.

Für die Auswertung von Teil 1 der Studie CONNECT wurde der Datenschnitt vom 25. März 2021 verwendet. Teil 2 der Studie, eine optionale offene Verlängerungsstudie, ist noch nicht beendet, das geplante Ende ist am 8. September 2025.

Die für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus der Studie CONNECT relevanten Ergebnisse werden in Tabelle 1-7 beschrieben und im Anschluss textlich zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie CONNECT

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
Mortalität			
Todesfälle	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.		
Morbidity			
Zeit bis zum ersten Schub	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Schub, n (%):</i> 20 (28 %) vs. 29 (45 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. 94,4 [61,0; NA] <b>HR:</b> 0,422 [0,232; 0,768] p = 0,0047	Die Zeit bis zum ersten Schub ist statistisch signifikant länger unter der Behandlung mit DMF.	Zusatznutzen, Ausmaß: <b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Jährliche Schubrate	ARR (adjustiert): 0,220 vs. 0,596 <b>Rate Ratio:</b> 0,369 [0,200; 0,681] p = 0,0016	Die jährliche Schubrate war in der DMF-Gruppe um 63 % niedriger als in der IFN $\beta$ -1a-Gruppe.	Zusatznutzen, Ausmaß: <b>erheblich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen- Behinderungsprogression	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (12-Wochen Bestätigung), n (%)</i> 6 (8 %) vs. 4 (6 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA <b>HR:</b> 1,218 [0,341; 4,341] p = 0,7616	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen- Behinderungsprogression	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsprogression (24 Wochen Bestätigung), n (%):</i>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	3 (4 %) vs. 4 (6 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA <b>HR:</b> 0,583 [0,128; 2,650] p = 0,4850		
Zeit bis zur bestätigten 12-Wochen- Behinderungsverbesseru ng	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesseru ng (12-Wochen Bestätigung), n (%):</i> 18 (25 %) vs. 7 (11 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA <b>HR:</b> 2,291 [0,951; 5,522] p = 0,0647	Die Zeit bis zu einer Behinderungsverbesseru ng (12-Wochen- Bestätigung) war in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen- Behinderungsverbesseru ng	<i>Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behinderungsverbesseru ng (24-Wochen Bestätigung), n (%):</i> 14 (20 %) vs. 2 (3 %) <i>Median [95 % KI] (Wochen):</i> NA vs. NA <b>HR:</b> 6,416 [1,450; 28,38] p = 0,0143	Die durchschnittliche Ereignisgeschwindigkeit der Zeit bis zur bestätigten 24-Wochen- Behinderungsverbesseru ng ist signifikant verschieden zugunsten von DMF.  Die Behinderungsverbesseru ng (24-Wochen- Bestätigung) wurde unter DMF erheblich schneller erreicht als unter IFN $\beta$ - 1a.	Zusatznutzen, Ausmaß: <b>erheblich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung zu Baseline im BVMT-R in Woche 96	<i>Lernversuch 1</i> Patienten in der Analyse, n (%): 31 (44 %) vs. 25 (39 %) MW (SD): 0,5 (2,16) vs. 0,6 (2,75) <b>Hedges'g:</b> -0,048 [- 0,575; 0,479] <b>LS MD:</b> 0,28 [-1,008; 1,572] p = 0,6630  <i>Lernversuch 2</i> Patienten in der Analyse, n (%): 31 (44 %) vs. 25 (39 %)	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<p>MW (SD): 0,9 (1,73) vs. 1,0 (2,21)  <b>Hedges'g:</b> -0,046 [-0,572; 0,481]  <b>LS MD:</b> 0,36 [-0,577; 1,307] p = 0,4405</p> <p><i>Lernversuch 3</i>            Patienten in der Analyse, n (%):            31 (44 %) vs. 25 (39 %)            MW (SD): 0,7 (2,00) vs. 0,2 (1,56)  <b>Hedges'g:</b> 0,276 [-0,253; 0,805]  <b>LS MD:</b> 0,74 [-0,123; 1,605] p = 0,0911</p>		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im BVMT-R in Woche 96	<p><b>Verbesserung</b>  <i>Lernversuch 1</i>            11 (15 %) vs. 6 (9 %)  <b>RR:</b> 1,654 [0,679; 4,029]            p = 0,2675</p> <p><i>Lernversuch 2</i>            11 (15 %) vs. 11 (17 %)  <b>RR:</b> 0,902 [0,445; 1,831]            p = 0,7762</p> <p><i>Lernversuch 3</i>            9 (13 %) vs. 5 (8 %)  <b>RR:</b> 1,624 [0,598; 4,410]            p = 0,3411</p> <p><b>Verschlechterung</b>  <i>Lernversuch 1</i>            5 (7 %) vs. 5 (8 %)  <b>RR:</b> 0,902 [0,284; 2,871]            p = 0,8620</p> <p><i>Lernversuch 2</i>            2 (3 %) vs. 2 (3 %)  <b>RR:</b> 0,902 [0,134; 6,088]            p = 0,9161</p> <p><i>Lernversuch 3</i>            4 (6 %) vs. 2 (3 %)  <b>RR:</b> 1,805 [0,351; 9,287]            p = 0,4799</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung zu Baseline im SDMT in Woche 96	Patienten in der Analyse, n (%): 33 (46 %) vs. 26 (41 %) MW (SD): 7,6 (9,03) vs. 1,5 (9,79)	Die Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen anhand des SDMT, nahm bei	Zusatznutzen Ausmaß: <b>Kein Zusatznutzen ableitbar</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<b>Hedges'g:</b> 0,644 [0,117; 1,171] <b>LS MD:</b> 4,89 [0,244; 9,539] p = 0,0395	Patientinnen und Patienten der DMF- Gruppe signifikant stärker zu als in der IFN- $\beta$ -1a-Gruppe.	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im SDMT in Woche 96	<b>Verbesserung</b> 4 (5,63 %) vs. 0 (0 %) <b>RR:</b> 7,941 [0,442; 142,689] p = 0,16 <b>Verschlechterung</b> 1 (1,41 %) vs. 2 (3,12 %) <b>RR:</b> 0,44 [0,042; 4,663] p = 0,496	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<b>Allgemeine Fatigue</b> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): -5,1 (21,38) vs. -3,9 (20,18) <b>Hedges'g:</b> -0,055 [- 0,507; 0,398] <b>LS MD:</b> -3,53 [-12,301; 5,244] p = 0,4253 <b>Schlaf/Ruhe</b> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): -3,5 (18,15) vs. -1,0 (17,89) <b>Hedges'g:</b> -0,138 [- 0,591; 0,315] <b>LS MD:</b> -3,11 [-10,805; 4,584] p = 0,4230 <b>Kognitive Fatigue</b> Patienten in der Analyse, n (%): 42 (59 %) vs. 34 (53 %) MW (SD): 0,1 (18,55) vs. -7,1 (21,13) <b>Hedges'g:</b> 0,365 [-0,091; 0,821] <b>LS MD:</b> 2,91 [-5,822; 11,637] p = 0,5088	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im	<b>Verbesserung</b> <b>Allgemeine Fatigue</b> 7 (9,86 %) vs. 9 (14,06 %)	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p><b>RR:</b> 0,750 [0,301; 1,871] p = 0,537</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 4 (5,63 %) vs. 6 (9,38 %) <b>RR:</b> 0,643 [0,192; 2,153] p = 0,474</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 11 (15,49 %) vs. 4 (6,25 %) <b>RR:</b> 2,652 [0,899; 7,821] p = 0,077</p> <p><b>Verschlechterung</b></p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 13 (18,13 %) vs. 9 (14,06 %) <b>RR:</b> 1,393 [0,649; 2,988] p = 0,395</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 9 (12,68 %) vs. 5 (7,81 %) <b>RR:</b> 1,736 [0,621; 4,849] p = 0,293</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 11 (15,49 %) vs. 11 (17,19 %) <b>RR:</b> 0,964 [0,457; 2,036] p = 0,924</p>		
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p><i>Allgemeine Fatigue</i> Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -3,3 (14,47) vs. -4,2 (21,29) <b>Hedges'g:</b> 0,046 [-0,582; 0,674] <b>LS MD:</b> -0,41 [-11,211; 10,389] p = 0,9389</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -0,2 (21,65) vs. -2,6 (22,58) <b>Hedges'g:</b> 0,11 [-0,519; 0,738] <b>LS MD:</b> 4,43 [-7,580; 16,448] p = 0,4587</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i></p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	Patienten in der Analyse, n (%): 20 (28 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): 1,3 (11,48) vs. -5,3 (22,60) <b>Hedges'g:</b> 0,366 [-0,267; 1,000] <b>LS MD:</b> 3,64 (-7,483; 14,761) p = 0,5109		
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p><b>Verbesserung</b></p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 2 (2,82 %) vs. 2 (3,12 %) <b>RR:</b> 1,04 [0,152; 7,102] p = 0,968</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 4 (5,63 %) vs. 4 (6,25 %) <b>RR:</b> 1,04 [0,275; 3,934] p = 0,954</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 1 (1,41 %) vs. 3 (4,69 %) <b>RR:</b> 0,347 [0,037; 3,223] p = 0,352</p> <p><b>Verschlechterung</b></p> <p><i>Allgemeine Fatigue</i> 4 (5,63 %) vs. 6 (9,38 %) <b>RR:</b> 0,693 [0,208; 2,312] p = 0,551</p> <p><i>Schlaf/Ruhe</i> 5 (7,04 %) vs. 5 (7,81 %) <b>RR:</b> 1,04 [0,32; 3,375] p = 0,948</p> <p><i>Kognitive Fatigue</i> 1 (1,41 %) vs. 7 (10,94 %) <b>RR:</b> 0,149 [0,019; 1,165] p = 0,07</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Lebensqualität			
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p><i>Physische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -7,2 (17,37) vs. 3,6 (15,86) <b>Hedges'g:</b> -0,643 [- 1,237; -0,049] <b>LS MD:</b> -9,230 [-18,547;</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied in Hinblick auf die Veränderung in der körperlichen und schulischen Funktionsfähigkeit (Erhebung durch die Patientin oder den	<p><b>Emotionale Funktion</b> Zusatznutzen Ausmaß: <b>Kein Zusatznutzen ableitbar</b></p> <p><b>Soziale Funktion</b> Zusatznutzen Ausmaß: <b>Kein Zusatznutzen ableitbar</b></p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<p>0,088] p = 0,0521</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -4,8 (21,14) vs. 7,8 (16,41) <b>Hedges'g:</b> -0,664 [- 1,259; -0,069] <b>LS MD:</b> -15,703 [- 26,283; -5,123) p = 0,0046</p> <p><i>Soziale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -4,8 (15,84) vs. 5,9 (13,68) <b>Hedges'g:</b> -0,72 [-1,318; -0,123] <b>LS MD:</b> -8,672 [-16,440; -0,903) p = 0,0296</p> <p><i>Schulische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 24 (34 %) vs. 22 (34 %) MW (SD): -1,7 (28,58) vs. -0,5 (17,79) <b>Hedges'g:</b> -0,05 [-0,629; 0,528] <b>LS MD:</b> -3,805 [-17,385; 9,775] p = 0,5748</p>	<p>Patienten selbst).</p> <p>Die Lebensqualität im PedsQL™ im emotionalen und sozialen Bereich nahm bei Patientinnen und Patienten der IFN-<math>\beta</math>-1a-Gruppe signifikant zu (patientenberichtet).</p>	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Selbsterhebung)	<p><b>Verbesserung</b></p> <p><i>Physische Funktion</i> 7 (10 %) vs. 4 (6 %) <b>RR:</b> 1,750 [0,542; 5,646] p = 0,3491</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> 13 (18 %) vs. 12 (19 %) <b>RR:</b> 1,083 [0,542; 2,163] p = 0,8206</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 4 (6 %) vs. 7 (11 %) <b>RR:</b> 0,571 [0,177; 1,844] p = 0,3491</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 14 (20 %) vs. 8 (13 %)</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<p><b>RR:</b> 1,782 [0,813; 3,906] p = 0,1492</p> <p><b>Verschlechterung</b></p> <p><i>Physische Funktion</i> 11 (15 %) vs. 6 (9 %) <b>RR:</b> 1,833 [0,728; 4,615] p = 0,1981</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> 11 (15 %) vs. 9 (14 %) <b>RR:</b> 1,222 [0,550; 2,718] p = 0,6227</p> <p><i>Soziale Funktion</i> 8 (11 %) vs. 3 (5 %) <b>RR:</b> 2,667 [0,746; 9,535] p = 0,1314</p> <p><i>Schulische Funktion</i> 10 (14 %) vs. 11 (17 %) <b>RR:</b> 0,926 [0,428; 2,002] p = 0,8443</p>		
Veränderung zu Baseline im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)	<p><i>Physische Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -2,6 (13,05) vs. 1,3 (14,82) <b>Hedges'g:</b> -0,28 [-0,928, 0,368] <b>LS MD:</b> -2,539 [-11,675; 6,598] p = 0,5757</p> <p><i>Emotionale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -3,1 (15,64) vs. 1,3 (23,26) <b>Hedges'g:</b> -0,219 [-0,866; 0,427] <b>LS MD:</b> -1,065 [-14,153; 12,024] p = 0,8695</p> <p><i>Soziale Funktion</i> Patienten in der Analyse, n (%): 18 (25 %) vs. 19 (30 %) MW (SD): -1,7 (17,32) vs. 3,4 (25,17)</p>	Es besteht kein Behandlungsunterschied.	Kein statistisch signifikanter Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<p><b>Hedges'g:</b> -0,234 [-0,881; 0,413]  <b>LS MD:</b> -4,136 [-16,490; 8,217]  p = 0,5005</p> <p><i>Schulische Funktion</i>  Patienten in der Analyse, n (%):  18 (25 %) vs. 18 (28 %)  MW (SD): 5,8 (13,09) vs. 1,1 (23,67)  <b>Hedges'g:</b> 0,247 [-0,409; 0,903]  <b>LS MD:</b> 4,081 [-7,518; 15,680]  p = 0,4788</p>		
<p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung von mindestens 15 % im PedsQL™ Quality of Life Scale in Woche 96 (Eltern/gesetzliche Stellvertreter)</p>	<p><b>Verbesserung</b></p> <p><i>Physische Funktion</i>  1 (1 %) vs. 4 (6 %)  <b>RR:</b> 0,277 [0,032; 2,388]  p = 0,2426</p> <p><i>Emotionale Funktion</i>  2 (3 %) vs. 6 (9 %)  <b>RR:</b> 0,369 [0,078; 1,739]  p = 0,2075</p> <p><i>Soziale Funktion</i>  3 (4 %) vs. 3 (5 %)  <b>RR:</b> 1,106 [0,235; 5,218]  p = 0,8983</p> <p><i>Schulische Funktion</i>  4 (6 %) vs. 7 (11 %)  <b>RR:</b> 0,646 [0,202; 2,066]  p = 0,4613</p> <p><b>Verschlechterung</b></p> <p><i>Physische Funktion</i>  3 (4 %) vs. 2 (3 %)  <b>RR:</b> 1,660 [0,290; 9,504]  p = 0,5694</p> <p><i>Emotionale Funktion</i>  3 (4 %) vs. 6 (9 %)  <b>RR:</b> 0,553 [0,147; 2,089]  p = 0,3824</p> <p><i>Soziale Funktion</i>  3 (4 %) vs. 4 (6 %)  <b>RR:</b> 0,830 [0,196; 3,516]  p = 0,8001</p>	<p>Es besteht kein Behandlungsunterschied.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	DMF (N = 71) vs. IFN $\beta$ -1a (N = 64) Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schade ns
	<i>Schulische Funktion</i> 0 (0 %) vs. 4 (6 %) RR: 0,125 [0,007; 2,268] p = 0,1599		
Sicherheit			
UE	68 (96 %) vs. 61 (95 %) ergänzend dargestellt	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei UE.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
UE nach Schweregrad	<i>Leicht</i> 27 (38 %) vs. 25 (39 %) RR: 0,974 [0,636; 1,491] p = 0,9018 <i>Moderat</i> 40 (56 %) vs. 26 (41 %) RR: 1,387 [0,967; 1,988] p = 0,0751 <i>Schwer</i> 1 (1 %) vs. 10 (16 %) RR: 0,090 [0,012; 0,685] p = 0,0200	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei leichten oder moderaten UE.  Das Risiko ein schweres UE zu erleiden, war in der DMF-Gruppe um 91 % niedriger als in der IFN- $\beta$ -1a-Gruppe.	Zusatznutzen, Ausmaß: <b>erheblich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	14 (20 %) vs. 20 (31 %) RR: 0,631 [0,349; 1,142] p = 0,1284	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei SUE.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Therapieabbrüche aufgrund von UE	5 (7 %) vs. 8 (13 %) RR: 0,563 [0,194; 1,634] p = 0,2910	Es besteht kein Behandlungsunterschied bei UE, die zu einem Therapieabbruch führten.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
AESI (Gesamtrate)	67 (94 %) vs. 47 (73 %) RR: 1,285 [1,097; 1,505] p = 0,002	Unter DMF-Therapie bestand ein 28 % höheres Risiko ein AESI zu erleiden.	größerer Schaden, Ausmaß: nicht belegt Wahrscheinlichkeit: Hinweis
AESI: Adverse event of special interest; ARR: Annualized Relapse Rate; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised; DMF: Dimethylfumarat; HR: Hazard Ratio; IFN $\beta$ -1a: Interferon beta-1a; LS MD: Least Squares Mean Difference; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; NA: not available (nicht verfügbar); PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Zusammenfassend ist ein Vorteil einer DMF-Behandlung im Vergleich zu IFN  $\beta$ -1a zu beobachten. Es zeigte sich eine beträchtliche Verlängerung der Zeit bis zum ersten Schub, eine erhebliche Verringerung der jährlichen Schubrate, eine erhebliche Verlängerung der Zeit bis



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestätigte 24-Wochen-Behinderungsverbesserung sowie eine erhebliche Verringerung von schweren Nebenwirkungen.

Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]). Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, dass es sich hierbei ausschließlich um DMF-spezifische unerwünschte Ereignisse (UE), wie Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit, handelt und keine für IFN  $\beta$ -1a spezifische UE Berücksichtigung fand. Werden die IFN  $\beta$ -1a-spezifischen UE wie beispielsweise grippeähnliche Erkrankung betrachtet, zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil (52 %) unter IFN  $\beta$ -1a- als unter DMF-Therapie (3 %).

Die Ergebnisse dieser randomisierten, kontrollierten Studie mit DMF bei 135 Patienten haben gezeigt, dass die Verabreichung von DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS sehr wirksam, sicher und gut verträglich.

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Beträchtlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche, zumeist progrediente, häufig schubförmig einsetzende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Eine pädiatrische MS ist eine seltene Erkrankung und wird definiert durch das Auftreten der ersten Krankheitssymptome vor dem 18. Lebensjahr.

***Anhaltende Behinderung im frühen Erwachsenenalter***

Im Vergleich zu erwachsenen Patienten und Patientinnen erholen sich die meisten pädiatrischen MS-Patientinnen und -Patienten gut von frühen Schüben und eine Behinderung ist bei ihnen in den ersten 10 Krankheitsjahren selten.

Bei einer pädiatrischen MS kann das Fortschreiten der Erkrankung zudem langsamer sein als bei erwachsenen MS-Patientinnen und -Patienten und somit auch die Zeit bis zum Auftreten eines irreversiblen neurologischen Defizits. Das Alter beim Auftreten einer signifikanten Behinderung ist dennoch niedriger als bei MS im Erwachsenenalter, da sich die Krankheit bei Kindern früher manifestiert.

***Kognitive Dysfunktion und Fatigue als Leitsymptome einer eingeschränkten Lebensqualität***

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten treten aufgrund der MS verstärkt kognitive Dysfunktionen und Fatigue früh im Krankheitsverlauf auf, wodurch es zu Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit kommt und die Lebensqualität stark eingeschränkt wird. Von pädiatrischen MS-Patientinnen und Patienten zeigen etwa 30 % eine kognitive Dysfunktion, die sich beispielsweise durch Defizite in den Bereichen Gedächtnis sowie komplexe Aufmerksamkeit zeigt und auch durch die sprachlichen Fähigkeiten der Kinder. Zudem wurden bei 50 % der pädiatrischen Patientinnen und Patienten depressive Symptome berichtet und bei 75 % Fatigue.

Somit können sich pädiatrische MS-Patientinnen und Patienten nicht gleichermaßen entwickeln wie Gleichaltrige ohne MS-Erkrankung. Dies zeigt sich besonders im schulischen und sozialen Alltag.

MS-Patientinnen und Patienten berichten aufgrund ihrer Erkrankung durchgehend von einer geringeren Lebensqualität, die sich mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und durch neue Schübe abermals verschlechtert.

***Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen in der der pädiatrischen MS***

Das Behandlungsziel einer MS-Therapie ist daher die bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität, die bestmögliche Freiheit von Krankheitsprogression und Schüben sowie eine Stabilisierung des Verlaufs der Erkrankung, um die Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten so gut wie möglich zu erhalten. Dabei ist es wichtig, eine Therapie frühzeitig einzuleiten, um irreversible Schäden zu vermeiden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Obwohl ein früher Therapiebeginn gefordert ist und für die Behandlung der MS eine Vielzahl von Immuntherapeutika zugelassen ist, stehen Kindern und Jugendlichen wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.

DMF stellt für pädiatrische Patienten eine neuartige Therapie für RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Eine orale Gabe von Medikamenten im Vergleich zu einer parenteralen Gabe durch Injektion weist einen spürbaren Vorteil auf, insbesondere bei jüngeren Kindern.

***Klinisch relevante Verbesserung der MS-Symptomatik einhergehend mit guter Verträglichkeit unter DMF***

Die oben aufgeführten Kennzeichen einer pädiatrischen MS werden durch eine DMF-Therapie signifikant positiv beeinflusst. Zusammenfassend ist ein Vorteil einer DMF-Behandlung im Vergleich zu IFN  $\beta$ -1a zu beobachten. Es zeigte sich eine beträchtliche Verlängerung der Zeit bis zum ersten Schub, eine erhebliche Verringerung der jährlichen Schubrate, eine erhebliche Verlängerung der Zeit bis bestätigte 24-Wochen-Behinderungsverbesserung sowie eine erhebliche Verringerung von schweren Nebenwirkungen.

Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zuungunsten von DMF beim Auftreten von AESI. Dieses Ergebnis ist jedoch unter dem Gesichtspunkt zu bewerten, dass es sich hierbei ausschließlich um DMF-spezifische UE, wie Flush oder gastrointestinale Verträglichkeit, handelt und keine für IFN  $\beta$ -1a spezifische UE Berücksichtigung fand. Werden die IFN  $\beta$ -1a-spezifischen UE wie beispielsweise grippeähnliche Erkrankung betrachtet, zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil (52 %) unter IFN  $\beta$ -1a- als unter DMF-Therapie (3 %).

In der Gesamtschau der Ergebnisse wird für DMF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 13 Jahren mit RRMS ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für DMF.

Dimethylfumarat ist zugelassen für die „Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)“. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich pädiatrische Patienten betrachtet.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Dimethylfumarat stellt für pädiatrische Patienten und Patientinnen eine neuartige Therapie für RRMS dar, die aufgrund ihrer etablierten hohen Wirksamkeit, ihres guten Sicherheitsprofils sowie der anwenderfreundlichen oralen Darreichungsform früh im Krankheitsgeschehen eingesetzt werden kann und zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung führt. Außerdem stellt der Wirkmechanismus von DMF eine wichtige Alternative zu bisherigen Wirkansätzen der MS-Therapeutika dar. Lokale Nebenwirkungen, die durch eine parenterale Gabe von krankheitsmodifizierenden MS-Präparaten entstehen und häufig zu Therapieabbrüchen führen, wurden in den DMF-Studien nicht beobachtet. Außerdem kann durch DMF die für viele Patientinnen und Patienten belastende Injektion sowie die durch Injektionen bedingten unerwünschte Ereignisse vermieden werden. Ebenso vermieden werden starke Nebenwirkungen, wie grippeähnliche Symptome unter Interferonen, durch welche MS-Patientinnen und Patienten auch ihre MS-Therapie abbrechen.

Dimethylfumarat ergänzt somit als bewährter Wirkstoff in der adulten RRMS die möglichen oralen Therapieoptionen der pädiatrischen MS. Die zugelassenen Basistherapien IFN und GA werden parenteral verabreicht, was häufig mit Nebenwirkungen an der Applikationsstelle

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einhergehen kann. Die orale Einnahme wird von den betroffenen Kindern und Eltern bevorzugt und kann die Patientenzufriedenheit und Adhärenz steigern. Darüber hinaus bietet die Verstoffwechslung über den Zitronensäurezyklus den Vorteil, dass kaum Wechselwirkungen zu anderen Begleitmedikationen auftreten, die ggf. über den Cytochrom P450 (CYP)-Weg verstoffwechselt werden. Da DMF über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem übergehen kann, reduziert DMF Entzündungsreaktionen in zentralen Zellen des Nervensystems.

Dimethylfumarat zeigt eindeutig patientenrelevante Vorteile gegenüber bereits etablierten Therapien und kann demnach einen wesentlichen Teil des therapeutischen Bedarfs abdecken.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	5 148 – 9 584
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Beträchtlich	5 148 – 9 584
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	11 267,59 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	IFN $\beta$ -1a i. m. 30 $\mu$ g/0,5 ml (Avonex <sup>TM</sup> )	Pädiatrische RRMS	20 343,67 €
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	IFN $\beta$ -1a s. c. 8,8 $\mu$ g/0,2 ml + 22 $\mu$ g/0,5 ml, <b>44 <math>\mu</math>g/0,5 ml</b> (Rebif <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS	22 560,61 €
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	IFN $\beta$ -1b s. c. 250 $\mu$ g/ml (Betaferon <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS	18 485,16 €
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	IFN $\beta$ -1b s. c. 250 $\mu$ g/ml (Extavia <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS	17 151,07 €
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Copaxone <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS	15 968,71 €
B	Pädiatrische schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS)	Glatirameracetat s. c. 20 mg/ml (Clift <sup>®</sup> )	Pädiatrische RRMS	13 121,02 €

DMF: Dimethylfumarat; i. m.: Intramuskulär; IFN  $\beta$ -1a: Interferon beta-1a; i. v.: Intravenös;  $\mu$ g: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose; s. c.: subkutan



### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### 1.9 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ entnommen.

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose besitzt.

#### Dosierung

Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach 7 Tagen sollte die Dosis auf die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt hat, darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden. Der Patient darf nur dann die versäumte Dosis nachträglich einnehmen, wenn zwischen den Einnahmen ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden liegt. Ansonsten sollte der Patient bis zur nächsten geplanten Dosisaufnahme warten.

Eine vorübergehende Dosisreduktion auf 120 mg zweimal täglich kann das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Die empfohlene Erhaltungsdosis von 240 mg zweimal täglich sollte innerhalb eines Monats wiederaufgenommen werden.

Tecfidera sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Tecfidera zusammen mit einer Mahlzeit die Verträglichkeit verbessern (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

Klinische Studien zu Tecfidera umfassten eine begrenzte Anzahl von Patienten im Alter von 55 Jahren und älter und schlossen keine ausreichende Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ein, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten auf das Arzneimittel reagieren (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der Wirkungsweise des Wirkstoffs gibt es keine theoretische Begründung für eine erforderliche Dosisanpassung bei älteren Patienten.

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörungen*

Tecfidera wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Auf der Grundlage klinischer Pharmakologiestudien sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Behandlung von Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung ist bei erwachsenen Patienten sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren gleich.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Für Kinder im Alter von 10 - 12 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden. Die Kapsel oder ihr Inhalt darf nicht zerdrückt, geteilt, aufgelöst, gelutscht oder gekaut werden, da der magensaftresistente Überzug der Mikrotabletten eine Reizung des Magens verhindert.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vermutete oder bestätigte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

## Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Blut-/Laboruntersuchungen

In klinischen Studien wurden bei Patienten, die mit Dimethylfumarat behandelt wurden, Veränderungen der Laborwerte der Niere beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist nicht bekannt. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Urintest) vor Behandlungsbeginn, sowie nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6 bis 12 Monate und wenn klinisch indiziert, zu überprüfen.

Die Behandlung mit Dimethylfumarat kann zu einem arzneimittelbedingtem Leberschaden, einschließlich eines Leberenzymanstiegs ( $\geq 3$  des oberen Normwerts (ULN)) und eines Anstiegs des Gesamtbilirubinspiegels ( $\geq 2$  ULN), führen. Das Eintreten der Leberschädigung kann unmittelbar, nach mehreren Wochen oder später sein. Nach Absetzen der Behandlung wurde ein Rückgang der Nebenwirkungen beobachtet. Eine Überprüfung der Aminotransferasen im Serum (z. B. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST)) und des Gesamtbilirubinspiegels wird vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung, wenn klinisch indiziert, empfohlen.

Patienten, die mit Tecfidera behandelt werden, können eine Lymphopenie entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Einleitung einer Behandlung mit Tecfidera muss ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.

Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Tecfidera eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden. Dimethylfumarat wurde bei Patienten mit vorbestehender niedriger Lymphozytenzahl nicht untersucht und bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Tecfidera darf nicht bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) angewendet werden.

Nach Beginn der Therapie muss alle 3 Monate ein großes Blutbild, einschließlich Lymphozyten, bestimmt werden.

Erhöhte Wachsamkeit aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist bei Patienten mit Lymphopenie angeraten, und zwar wie folgt:

- Bei Patienten mit anhaltender schwerer Lymphopenie (Lymphozytenzahl  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte Tecfidera aufgrund eines erhöhten PML-Risikos abgesetzt werden.
- Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenwerte von  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$  über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollten Nutzen und Risiko der Tecfidera-Behandlung erneut überprüft werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (Lower Limit of Normal; LLN) gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors wird eine regelmäßige Kontrolle der absoluten Lymphozytenzahlen empfohlen. Zusätzliche Faktoren, die das individuelle PML-Risiko erhöhen könnten, sollten berücksichtigt werden (siehe Unterabschnitt über PML unten).

Die Lymphozytenwerte sollten bis zur Normalisierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1). Nach Normalisierung und falls alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen, sollten Entscheidungen bzgl. eines möglichen erneuten Behandlungsbeginns mit Tecfidera nach Absetzen der Therapie nach einer klinischen Beurteilung getroffen werden.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Vor Einleitung der Therapie mit Tecfidera sollte eine Ausgangs-MRT-Untersuchung (i. d. R. innerhalb von 3 Monaten) als Referenz vorliegen. Die Notwendigkeit weiterer MRT-Untersuchungen sollte gemäß nationaler und lokaler Empfehlungen in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer erhöhten Wachsamkeit kann die MRT-Bildgebung bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine PML vermutet wird, in Betracht gezogen werden. Liegt ein klinischer Verdacht auf PML vor, so sollte unverzüglich eine MRT-Untersuchung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei mit Tecfidera behandelten Patienten wurden Fälle von PML gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen kann.

Fälle von PML sind unter Dimethylfumarat und anderen Fumarat-haltigen Arzneimitteln im Rahmen einer Lymphopenie (Lymphozytenwerte unterhalb der unteren Normgrenze) aufgetreten. Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko unter Tecfidera zu erhöhen, doch auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie kann das Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die im Rahmen einer Lymphopenie möglicherweise zu einem erhöhten PML-Risiko beitragen, sind u. a.:

- Die Dauer der Tecfidera-Therapie. Die PML-Fälle traten nach ca. 1 bis 5 Jahren der Behandlung auf, obwohl der genaue Zusammenhang mit der Behandlungsdauer unbekannt ist.
- Eine deutliche Abnahme der CD4<sup>+</sup>- und insbesondere der CD8<sup>+</sup>-T-Zellzahlen, die eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen (siehe Abschnitt 4.8) und
- eine vorherige immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie (siehe unten).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ärzte sollten ihre Patienten beurteilen, um festzustellen, ob die Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist Tecfidera abzusetzen und entsprechende diagnostische Untersuchungen sind durchzuführen, einschließlich Nachweis von JCV-DNA in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, schreiten im Laufe von Tagen bis Wochen fort und umfassen eine progrediente Schwäche einer Körperhälfte oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, Sehstörungen, Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und vom Patienten eventuell nicht wahrgenommen werden. Außerdem sollten die Patienten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten nicht bemerkt werden.

PML kann nur bei Vorliegen einer JCV-Infektion auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit von anti-JCV-Antikörpertests vom Serum bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Außerdem muss auch beachtet werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörpertest (bei normalen Lymphozytenzahlen) die Möglichkeit einer späteren JCV-Infektion nicht ausschließt.

Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Tecfidera dauerhaft abgesetzt werden.

Vorherige Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien

Es wurden keine Studien mit Tecfidera durchgeführt, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera untersucht haben. Eine vorherige immunsuppressive Therapie kann zur Entwicklung einer PML bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten beitragen.

PML-Fälle traten bei Patienten auf, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden, bei dem PML ein bekanntes Risiko ist. Ärzte sollten sich bewusst sein, dass Fälle von PML, die kurz nach dem Absetzen von Natalizumab auftreten, möglicherweise keine Lymphopenie aufweisen.

Des Weiteren trat ein Großteil der bestätigten PML-Fälle bei mit Tecfidera behandelten Patienten mit einer vorherigen immunmodulierenden Behandlung auf.

Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen immunmodulierenden Therapie auf Tecfidera sollte die entsprechende Halbwertszeit und der Wirkmechanismus der vorherigen Therapie berücksichtigt werden, um eine additive immunologische Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung des Risikos einer MS-Reaktivierung zu vermeiden. Ein großes Blutbild wird vor Einleitung der Tecfidera-Therapie und regelmäßig im weiteren Behandlungsverlauf empfohlen (siehe Blut-/Laboruntersuchungen weiter oben).

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSchwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer Nieren- oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere aktive Magen-Darm-Erkrankung

Tecfidera wurde bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung nicht untersucht, daher ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

Hitzegefühl

In klinischen Studien berichteten 34 % der Patienten unter Tecfidera über Hitzegefühl. Bei dem Großteil der Patienten war das Hitzegefühl leicht oder mäßiggradig ausgeprägt. Daten aus Studien an gesunden freiwilligen Probanden weisen darauf hin, dass ein mit Dimethylfumarat-assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. Eine kurzfristige Behandlung mit 75 mg Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug kann bei Patienten von Nutzen sein, die von einem nicht tolerierbaren Hitzegefühl betroffen sind (siehe Abschnitt 4.5). In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden waren das Auftreten und der Schweregrad des Hitzegefühls während der Einnahmedauer verringert.

In klinischen Studien berichteten 3 von insgesamt 2.560 Patienten unter Dimethylfumarat schwerwiegende Hitzegefühlssymptome, bei denen es sich wahrscheinlich um Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen handelte. Diese Ereignisse waren nicht lebensbedrohlich, führten aber zu einer Krankenhauseinweisung. Verordnende Personen und Patienten sollten sich bei schwerwiegenden Hitzegefühlssymptomen dieser Möglichkeit bewusst sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 4.8).

Anaphylaktische Reaktionen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anaphylaxie/anaphylaktoider Reaktion nach Einnahme von Tecfidera berichtet. Symptome können Dyspnoe, Hypoxie, Hypotonie, Angioödem, Ausschlag oder Urtikaria umfassen. Der Mechanismus, der Dimethylfumarat-induzierten Anaphylaxie ist unbekannt. In der Regel treten diese Reaktionen nach der ersten Einnahme auf, können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten und schwerwiegend und lebensbedrohlich sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung mit Tecfidera zu beenden und sofort medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer Anaphylaxie haben. Die Behandlung sollte nicht wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

In placebokontrollierten Studien der Phase III war die Häufigkeit von Infektionen (60 % versus 58 %) und schwerwiegenden Infektionen (2 % versus 2 %) bei Patienten unter Tecfidera bzw. Placebo vergleichbar. Aufgrund der immunmodulierenden Eigenschaften von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tecfidera (siehe Abschnitt 5.1) sollte jedoch, falls der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ein Aussetzen der Behandlung mit Tecfidera in Erwägung gezogen werden. Vor Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiken erneut überprüft werden. Patienten, die Tecfidera erhalten, sind anzuweisen, Symptome einer Infektion einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit schwerwiegenden Infektionen dürfen die Behandlung mit Tecfidera erst nach Abklingen der Infektion(en) beginnen.

Bei Patienten mit Lymphozytenwerten  $< 0,8 \times 10^9/l$  oder  $< 0,5 \times 10^9/l$  (siehe Abschnitt 4.8) wurde keine erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen beobachtet. Falls die Therapie trotz Bestehens einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie fortgesetzt wird, kann das Risiko einer opportunistischen Infektion, einschließlich einer PML, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4 Unterabschnitt PML).

Herpes zoster-Infektionen

Im Zusammenhang mit Tecfidera sind Fälle von Herpes zoster aufgetreten. Die Mehrzahl der Fälle war nicht schwerwiegend. Es wurden jedoch auch schwerwiegende Fälle, darunter disseminierte Herpes zoster-Infektion, Herpes zoster ophthalmicus, Herpes zoster oticus, neurologische Herpes zoster-Infektion, Herpes-zoster-Meningoenzephalitis und Herpes-zoster-Meningomyelitis, berichtet. Diese Ereignisse können jederzeit während der Behandlung auftreten. Überwachen Sie Patienten, die Tecfidera einnehmen, auf Anzeichen und Symptome von Herpes zoster, insbesondere wenn gleichzeitig eine Lymphopenie besteht. Beim Auftreten von Herpes zoster sollte eine geeignete Behandlung dafür verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen ist es ratsam, bis zum Abklingen der Infektion auf eine Behandlung mit Tecfidera zu verzichten (siehe Abschnitt 4.8).

Einleitung der Behandlung

Die Behandlung mit Tecfidera muss schrittweise begonnen werden, um das Auftreten von Hitzegefühl und gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Fanconi-Syndrom

Es wurden Fälle des Fanconi-Syndroms für ein Arzneimittel berichtet, das Dimethylfumarat in Kombination mit anderen Fumarsäureestern enthält. Eine frühzeitige Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Dimethylfumarat-Behandlung sind wichtig, um das Entstehen einer Niereninsuffizienz und Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom auch ohne erhöhte Kreatininwerte oder eine niedrige glomeruläre

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche gelten die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen wie für Erwachsene, da das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen qualitativ ähnlich ist. Zu den quantitativen Unterschieden im Sicherheitsprofil siehe Abschnitt 4.8.

Die Langzeitsicherheit von Tecfidera bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tecfidera wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien untersucht, daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung Vorsicht geboten. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die gleichzeitige Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen intravenösen Anwendung von Kortikosteroiden nicht mit einer klinisch relevanten Zunahme der Infektion assoziiert.

Die gleichzeitige Anwendung von Totimpfstoffen gemäß den nationalen Impfpfehlungen kann während der Tecfidera-Therapie in Betracht gezogen werden. In einer klinischen Studie mit insgesamt 71 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose, entwickelten Patienten, die für mindestens 6 Monate mit 240 mg Tecfidera zweimal täglich behandelt wurden (n=38) oder nicht-pegyliertes Interferon für mindestens 3 Monate erhielten (n=33) eine vergleichbare Immunantwort (definiert als einen  $\geq 2$ -fachen Anstieg des vor der Impfung vorhandenen Titers infolge der Impfung) gegen Tetanustoxoid (Recall-Antigen) und einen konjugierten Meningokokken-C-Polysaccharid-Impfstoff (Neoantigen), während die Immunantwort auf verschiedene Serotypen eines unkonjugierten 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffes (T-Zell-unabhängiges Antigen) in beiden Behandlungsgruppen variierte. Eine positive Immunantwort, definiert als eine  $\geq 4$ -fache Zunahme des Antikörper-Titers gegenüber den drei Impfstoffen, wurde von weniger Probanden in beiden Behandlungsgruppen erreicht. Es wurden zahlenmäßig geringe Unterschiede in der Antwort auf das Tetanustoxoid und das Pneumokokken-Serotyp-3-Polysaccharid zugunsten von nicht-pegyliertem Interferon festgestellt.

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die Tecfidera einnehmen, vor. Lebendimpfstoffe können ein erhöhtes Risiko einer klinischen Infektion mit sich bringen und sollten Patienten unter Tecfidera nicht verabreicht werden, außer wenn in Ausnahmefällen dieses potentielle Risiko von dem Risiko einer Nichtimpfung der Patienten überwogen wird.

Während der Behandlung mit Tecfidera sollte die gleichzeitige Anwendung von Fumarsäurederivaten (topisch oder systemisch) vermieden werden.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beim Menschen wird Dimethylfumarat überwiegend durch Esterasen verstoffwechselt, bevor es den großen Blutkreislauf erreicht. Eine weitere Verstoffwechslung erfolgt durch den Zitronensäurezyklus ohne Beteiligung des Cytochrom-P450 (CYP)-Systems. Mögliche Arzneimittelwechselwirkungsrisiken wurden in *In-vitro*-CYP-Inhibitions- und -Induktionsstudien, einer p-Glycoproteinstudie oder Studien zur Proteinbindung von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat (ein Primärmetabolit des Dimethylfumarats) nicht festgestellt.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose häufig angewendete Arzneimittel, intramuskuläres Interferon beta-1a und Glatirameracetat, wurden klinisch auf potentielle Wechselwirkungen mit Dimethylfumarat untersucht und veränderten das pharmakokinetische Profil von Dimethylfumarat nicht.

Ergebnisse von Studien an gesunden freiwilligen Probanden deuten darauf hin, dass ein mit Tecfidera-assoziiertes Hitzegefühl wahrscheinlich durch Prostaglandin vermittelt wird. In zwei Studien an gesunden freiwilligen Probanden veränderte die Einnahme von 325 mg (oder äquivalenter) Acetylsalicylsäure ohne magensaftresistenten Überzug 30 Minuten vor Tecfidera über eine Einnahmedauer von 4 Tagen bzw. von 4 Wochen das pharmakokinetische Profil von Tecfidera nicht. Mögliche Risiken im Zusammenhang mit einer Acetylsalicylsäure-Therapie sollten vor der gleichzeitigen Gabe von Tecfidera bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Betracht gezogen werden. Eine langfristige (> 4 Wochen) kontinuierliche Anwendung von Acetylsalicylsäure wurde nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z. B. Aminoglycosiden, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika oder Lithium) kann das Risiko renaler Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten unter Tecfidera erhöhen (siehe Abschnitt 4.4, Blut-/Laboruntersuchungen).

Der Konsum von mäßigen Mengen Alkohol veränderte die Exposition gegenüber Dimethylfumarat nicht und war nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Der Konsum größerer Mengen hochprozentiger alkoholischer Getränke (über 30 % Vol. Alkohol) sollte innerhalb einer Stunde nach Einnahme von Tecfidera vermieden werden, da Alkohol die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen kann.

*In-vitro*-CYP-Induktionsstudien zeigten keine Wechselwirkungen zwischen Tecfidera und oralen Kontrazeptiva. In einer *In-vivo*-Studie führte die gleichzeitige Gabe von Tecfidera und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Norgestimat und Ethinylestradiol) zu keiner relevanten Veränderung der Exposition des oralen Kontrazeptivums. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva, die andere Progestogene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Tecfidera auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Tecfidera während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Tecfidera sollte in der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tecfidera verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Dimethylfumarat auf die Fertilität des Menschen vor. Daten aus präklinischen Studien weisen nicht darauf hin, dass Dimethylfumarat mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tecfidera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Studien keine Wirkungen von Dimethylfumarat festgestellt, die diese Fähigkeit potentiell beeinflussen könnten.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) bei mit Dimethylfumarat behandelten Patienten waren Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Hitzegefühl und gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und diese Ereignisse können bei Patienten mit Hitzegefühl und gastrointestinalen Ereignissen während der Behandlung mit Tecfidera weiterhin periodisch auftreten. Die am häufigsten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Tecfidera behandelten Patienten zu einem Abbruch (Inzidenz > 1 %) führten, waren Hitzegefühl (3 %) und gastrointestinale Ereignisse (4 %).

In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien erhielten insgesamt 2.513 Patienten Tecfidera für eine Dauer von bis zu 12 Jahren, mit einem Gesamtexpositionsäquivalent von 11.318 Personenjahren. Insgesamt 1.169 Patienten erhielten mindestens 5 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera und 426 Patienten erhielten mindestens 10 Jahre lang eine Behandlung mit Tecfidera. Die in unkontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erfahrungen entsprechen den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach der Zulassung und Spontanmeldungen stammen.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Bezeichnung“ den MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10.000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Häufig
	Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)	Nicht bekannt
	Herpes zoster	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie	Häufig
	Leukopenie	Häufig
	Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Dyspnoe	Nicht bekannt
	Hypoxie	Nicht bekannt
	Hypotonie	Nicht bekannt
	Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Brennen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinorrhoe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Schmerzen Oberbauch	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Gastritis	Häufig
	Gastrointestinale Erkrankung	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Arzneimittelbedingter Leberschaden	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Erythem	Häufig
	Alopezie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	Ketonkörper im Urin	Sehr häufig
	Albumin im Urin nachweisbar	Häufig
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Hitzegefühl*

In den placebokontrollierten Studien war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten die Häufigkeit von Hitzegefühl (34 % versus 4 %) und Hitzewallungen (7 % versus 2 %) erhöht. Als Hitzegefühl (Flushing) werden üblicherweise Rötung oder Hitzewallung beschrieben, kann aber auch andere Ereignisse umfassen (z. B. Wärme, Rötung, Juckreiz und Brennen). Ereignisse mit Hitzegefühl beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit Hitzegefühl können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Bei Patienten mit Hitzegefühl wies der Großteil Hitzegefühl auf, das leicht oder mäßiggradig war. Insgesamt brachen 3 % der Patienten unter Tecfidera die Behandlung aufgrund von Hitzegefühl ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Hitzegefühle, die als generalisiertes Erythem, Hautausschlag und/oder Pruritus beschrieben werden können, lag bei 1 % der Patienten unter Tecfidera (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### *Gastrointestinaltrakt*

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (z. B. Diarrhoe [14 % versus 10 %], Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) war bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Gastrointestinale Ereignisse beginnen tendenziell im frühen Behandlungsverlauf (hauptsächlich während des ersten Monats) und bei Patienten mit gastrointestinalen Ereignissen können diese Ereignisse weiterhin periodisch im gesamten Behandlungsverlauf mit Tecfidera auftreten. Der Großteil der gastrointestinalen Ereignisse war leicht oder mäßiggradig. Vier Prozent (4 %) der Patienten unter Tecfidera brachen die Behandlung aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen ab. Die Häufigkeit schwerwiegender gastrointestinaler Ereignisse, einschließlich Gastroenteritis und Gastritis, wurde bei unter 1 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

### *Leberfunktion*

Basierend auf Daten aus placebokontrollierten Studien wies die Mehrzahl der Patienten mit erhöhten Werten hepatische Transaminase-Werte auf, die < dem 3-Fachen des oberen Normwerts (ULN) lagen. Die vermehrte Inzidenz der erhöhten Werte für hepatische Transaminasen bei Patienten unter Tecfidera im Vergleich zu Placebo wurde hauptsächlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet. Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase auf das  $\geq 3$ -Fache des ULN wurden jeweils bei 5 % bzw. 2 % der Patienten unter Placebo und 6 % bzw. 2 % der Patienten unter Tecfidera beobachtet. Behandlungsabbrüche aufgrund erhöhter Werte der hepatischen Transaminasen lagen bei < 1 % und waren bei Patienten unter Tecfidera oder Placebo vergleichbar. In placebokontrollierten Studien wurden keine Erhöhungen der Transaminasen auf das  $\geq 3$ -Fache

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

des ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN beobachtet.

Leberenzym erhöhungen und Fälle von arzneimittelbedingten Leberschäden (Erhöhungen der Transaminasen auf das  $\geq 3$ -Fache des ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das > 2-Fache des ULN) wurden nach der Zulassung während der Behandlung mit Tecfidera berichtet. Die Werte normalisierten sich wieder nach dem Absetzen der Behandlung.

### *Lymphopenie*

In den placebokontrollierten Studien wiesen die meisten Patienten (> 98 %) normale Lymphozytenwerte vor Beginn der Behandlung auf. Bei Behandlung mit Tecfidera verringerte sich die durchschnittliche Lymphozytenzahl im Verlauf des ersten Jahres mit einem nachfolgenden Plateau. Im Durchschnitt verminderte sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30 % des Ausgangswerts. Die durchschnittlichen und mittleren Lymphozytenzahlen blieben innerhalb normaler Grenzen. Lymphozytenzahlen  $< 0,5 \times 10^9/l$  wurden bei < 1 % der mit Placebo behandelten Patienten und 6 % der mit Tecfidera behandelten Patienten beobachtet. Lymphozytenzahlen  $< 0,2 \times 10^9/l$  wurden bei 1 Patienten unter Tecfidera und bei keinem Patienten unter Placebo beobachtet.

In (kontrollierten und nicht-kontrollierten) klinischen Studien wiesen 41 % der mit Tecfidera behandelten Patienten eine Lymphopenie auf (in diesen Studien definiert als Werte  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Eine leichte Lymphopenie (Werte  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  bis  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) wurde bei 28 % der Patienten beobachtet; eine mäßige Lymphopenie (Werte  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 11 % der Patienten beobachtet; eine schwere Lymphopenie (Werte  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten anhielt, wurde bei 2 % der Patienten beobachtet. In der Gruppe mit schwerer Lymphopenie blieb die Mehrheit der Lymphozytenwerte bei fortgesetzter Behandlung bei  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

Darüber hinaus war in einer unkontrollierten, prospektiven Studie nach Markteinführung in Woche 48 der Behandlung mit Tecfidera (n=185) die Anzahl der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen bei bis zu 37 % bzw. 6 % der Patienten mäßig ( $\geq 0,2 \times 10^9/l$  bis  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) bzw. stark ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) zurückgegangen, während die CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bei bis zu 59 % der Patienten häufiger um Werte  $< 0,2 \times 10^9/l$  und bei 25 % der Patienten um Werte  $< 0,1 \times 10^9/l$  verringert wurden. In kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Studien wurden Patienten, die die Tecfidera-Therapie mit Lymphozytenwerten unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) abbrachen, auf eine Erholung der Lymphozytenwerte bis zur LLN überwacht (siehe Abschnitt 5.1).

### Infektionen, einschließlich PML und opportunistische Infektionen

Bei der Behandlung mit Tecfidera wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV), die eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine PML kann tödlich verlaufen oder zu schwerer Behinderung führen. In einer der klinischen Studien entwickelte ein Patient unter der Einnahme von Tecfidera eine PML im Rahmen einer anhaltenden schweren Lymphopenie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Lymphozytenzahlen überwiegend  $< 0,5 \times 10^9/l$  über 3,5 Jahre) mit tödlichem Ausgang. Nach Markteinführung traten PML-Fälle auch bei mäßigen und leichten Lymphopenien ( $> 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< LLN$  gemäß dem Referenzbereich des untersuchenden Labors) auf.

In einigen PML-Fällen, bei denen die T-Zell-Subpopulation zum Zeitpunkt der PML-Diagnose bestimmt wurde, waren die  $CD8^+$ -T-Zellzahlen auf  $< 0,1 \times 10^9/l$  gesunken, wobei die Abnahme bei den  $CD4^+$ -T-Zellzahlen variierte (im Bereich von  $< 0,05$  bis  $0,5 \times 10^9/l$ ) und eher der Gesamtschwere der Lymphopenie-Erkrankung entsprach ( $< 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< LLN$ ). Demnach war der  $CD4^+/CD8^+$ -Quotient bei diesen Patienten erhöht.

Eine anhaltende mäßige bis schwere Lymphopenie scheint das PML-Risiko bei Tecfidera zu erhöhen, allerdings traten auch bei Patienten mit leichter Lymphopenie Fälle von PML auf. Zudem trat die Mehrheit der PML-Fälle nach Markteinführung bei Patienten mit  $> 50$  Jahren auf.

Bei der Anwendung von Tecfidera wurde über Fälle von Herpes zoster-Infektionen berichtet. In einer laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie, in der 1736 MS-Patienten mit Tecfidera behandelt werden, zeigten ca. 5 % der Patienten ein oder mehrere Herpes-zoster-Ereignisse, die mehrheitlich leicht bis mittelschwer verliefen. Die meisten Patienten, darunter auch diejenigen, die eine schwerwiegende Herpes zoster-Infektion durchmachten, wiesen Lymphozytenwerte oberhalb der unteren Normgrenze auf. Bei einer Mehrheit der Patienten mit Lymphozytenwerten unter der unteren Normgrenze wurde die Lymphopenie als mäßig oder schwer eingestuft. Die meisten der nach Markteinführung gemeldeten Herpes-zoster-Infektionen verliefen nicht schwerwiegend und sprachen gut auf die Behandlung an. Es liegen nur begrenzte Daten zur absoluten Lymphozytenzahl (ALC) bei Patienten mit Herpes-zoster-Infektionen nach Markteinführung vor. In den Fällen, in denen Werte berichtet wurden, lag jedoch bei den meisten Patienten eine mäßige ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  bis  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) oder schwere Lymphopenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$  bis  $0,2 \times 10^9/l$ ) vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Laboranomalien*

In den placebokontrollierten Studien waren die Werte der Ketone im Urin (1+ oder größer) bei Patienten unter Tecfidera (45 %) höher verglichen mit Placebo-Patienten (10 %). In den klinischen Studien wurden keine unerwünschten klinischen Folgen beobachtet.

Die Spiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D sanken bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Rückgang ab Ausgangswert im Jahr 2 von 25 % versus 15 %) und die Spiegel des Parathormons (PTH) stiegen bei mit Tecfidera behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo (mittlerer prozentualer Anstieg ab Ausgangswert im Jahr 2 von 29 % versus 15 %). Die durchschnittlichen Werte für beide Parameter blieben innerhalb normaler Grenzen.

Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten 2 Behandlungsmonaten beobachtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKinder und Jugendliche

In einer 96-wöchigen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 10 bis unter 18 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Studienkollektiv, n = 78) erschien das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie das, welches zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Das Design der klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen unterschied sich von den placebokontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen. Daher kann ein Einfluss des klinischen Studiendesigns auf die zahlenmäßigen Unterschiede bei den unerwünschten Wirkungen zwischen Kindern und Jugendlichen und der Erwachsenenpopulation nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Kindern und Jugendlichen häufiger ( $\geq 10\%$ ) berichtet als bei Erwachsenen:

- Kopfschmerzen wurden bei 28 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei mit 36 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 74 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 31 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden Abdominalschmerz und Erbrechen unter der Tecfidera-Behandlung am häufigsten berichtet.
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden bei 32 % der mit Tecfidera behandelten Patienten bzw. bei 11 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet. Davon wurden oropharyngeale Schmerzen und Husten unter Tecfidera am häufigsten berichtet.
- Dysmenorrhoe wurde bei 17 % der mit Tecfidera behandelten Patientinnen bzw. bei 7 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patientinnen berichtet.

In einer kleinen 24-wöchigen offenen, nicht-kontrollierten klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit RRMS im Alter von 13 bis 17 Jahren (120 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 240 mg zweimal täglich für die restliche Behandlungsdauer; Sicherheitskollektiv n = 22) mit einer anschließenden 96-wöchigen Verlängerungsstudie (240 mg zweimal täglich, Sicherheitskollektiv n = 20) erschien das Sicherheitsprofil ähnlich wie das, welches bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecfidera bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher nicht erwiesen.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Überdosierung**

Es wurden Fälle von Überdosierung mit Tecfidera berichtet. Die in diesen Fällen beschriebenen Symptome stimmten mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Tecfidera überein. Es gibt weder bekannte therapeutische Interventionen, um die Elimination von Tecfidera zu erhöhen, noch ist ein Gegenmittel bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, eine unterstützende symptomatische Behandlung, wie klinisch indiziert, einzuleiten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**Bedingungen für das Inverkehrbringen**

Gemäß Annex IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

Nicht zutreffend.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Informationen zum Risk-Management-Plan**

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
PML	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.3 (<i>Gegenanzeigen</i>), 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Der Marketing authorisation holder (MAH) verteilte bis zum 12. November 2020 eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) in EU-Ländern, um Health Care Provider (HCP) über Fälle von PML bei der Einstellung von Lymphopenie (mild) zu informieren.</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></b> Keine</p>
Abnahme der Leukozyten- und Lymphozytenzahl	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>unerwünschte Wirkungen</i>) und PL Abschnitt 4 (<i>Mögliche Nebenwirkungen</i>).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401, bei Erwachsenen)</p>
Arzneimittelbedingter Leberschaden	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>) und 4.8 (<i>Nebenwirkungen</i>) und PL</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen.</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Abschnitt 4 ( <i>Mögliche Nebenwirkungen</i> ). <b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Schwere und opportunistische Infektionen (außer PML und Herpes zoster)	<b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 ( <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> ) und PL Abschnitt 4 ( <i>Mögliche Nebenwirkungen</i> ). <b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen <b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Malignitäten	<b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitt 5.3 ( <i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i> ). <b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Gezielter Follow-up-Fragebogen <b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Schwangerschaft	<b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitten 4.6 ( <i>Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</i> ) und 5.3 ( <i>Präklinische Daten zur Sicherheit</i> ) sowie PL Abschnitt 2 ( <i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i> ). <b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b> Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	<b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Keine <b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Schwangerschaftsregister (Studie 109MS402)
Wechselwirkung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, die zu Nierentoxizität führen	<b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b> Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 ( <i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i> ) und PL Abschnitt 2 ( <i>Was sollten Sie</i>	<b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b> Keine <b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b> Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>vor der Einnahme von Tecfidera beachten).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	
<b>Bereiche mit fehlenden Informationen</b>		
Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p> <p>Open-label-Erweiterung (Teil 2) der Studie 109MS306 (bei pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 10 bis &lt; 18 Jahren)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten über 55 Jahren	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften)</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und PL Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Sicherheitsprofil bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p><i>Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)
Sicherheitsprofil bei Patienten mit schwerer aktiver Magen-Darm-Erkrankung	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.4 (<i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>
Erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig antineoplastische oder immunsuppressive Therapien einnehmen	<p><b><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></b></p> <p>Informationen der SmPC in Abschnitt 4.5 (<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i>) und PL Abschnitt 2 (<i>Was sollten Sie vor der Einnahme von Tecfidera beachten</i>).</p> <p><b><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></b></p> <p>Keine Maßnahmen zur Risikominimierung</p>	<p><b><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></b></p> <p>Keine</p> <p><b><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></b></p> <p>Beobachtungsstudie (Studie 109MS401)</p>

**Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation des Arzneimittels Tecfidera™ hinausgehen.