

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: schubförmig  
remittierende Multiple Sklerose,  $\geq 13$  Jahre)

Vom 18. Januar 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Tecfidera) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	8
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Dimethylfumarat wurde am 1. März 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 13. Mai 2022 hat Dimethylfumarat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dimethylfumarat mit dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und

Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)“ eingereicht.

Der G-BA hat die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit Beschluss vom 16. Juni 2022 vorläufig ausgesetzt, da zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und der Europäischen Kommission Streit über die Reichweite des Unterlagenschutzes des Arzneimittels Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat im vorliegenden Anwendungsgebiet herrschte.

Gemäß des Durchführungsbeschlusses C(2023)3067 (final)<sup>1</sup> der Europäischen Kommission vom 2. Mai 2023 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2014) 601 (final) erteilten Zulassung für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat wurde festgestellt, dass - im Lichte des rechtskräftigen Urteils des Gerichtshofs vom 16. März 2023 – der Vermarktungsschutz gemäß Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für das Arzneimittel Tecfidera um ein weiteres Jahr verlängert werden kann und somit der Vermarktungsschutz für das Arzneimittel Tecfidera am 2. Februar 2025 endet.

Im Ergebnis lagen daher die Voraussetzungen für eine Beschlussfassung nach § 35a Absatz 1 SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, sodass der G-BA das Nutzenbewertungsverfahren mit Beschluss vom 6. Juli 2023 mit Stand zum Zeitpunkt der Aussetzung des Verfahrens wieder aufgenommen hat.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>2</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dimethylfumarat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

1 [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230502159131/dec\\_159131\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230502159131/dec_159131_de.pdf)

2 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dimethylfumarat (Tecfidera) gemäß Fachinformation**

Tecfidera wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.01.2024):**

Tecfidera wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat:**

- Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat oder Teriflunomid, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) bei Kindern und Jugendlichen sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b und Teriflunomid.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Fampridin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2012
  - Teriflunomid: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. März 2014, 20. Januar 2022 (neues Anwendungsgebiet)
  - Dimethylfumarat: Beschluss nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2014
  - Fingolimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2015 (Neubewertung nach Fristablauf), 19. Mai 2016 (neues Anwendungsgebiet), 20. Juni 2019 (neues Anwendungsgebiet)
  - Cladribin: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
  - Ocrelizumab: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. August 2018
  - Extrakt aus Cannabis Sativa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 1. November 2018 (Neubewertung nach Fristablauf)
  - Siponimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 20. August 2020
  - Ozanimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 7. Januar 2021

- Ponesimod: Beschluss nach § 35a SGB V vom 2. Dezember 2021 (Patientengruppe b), 19. Mai 2022 (Patientengruppe a)

Des Weiteren liegen folgende Therapiehinweise zu Arzneimittelanwendungen im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose vor:

- Alemtuzumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 15. September 2016
- Natalizumab: Arzneimittelrichtlinie Anlage IV; Therapiehinweis vom 16. Oktober 2009

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für den Wirkstoff Dimethylfumarat erfolgte eine Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  bis  $< 18$  Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS). In Analogie zu dem in Leitlinien empfohlenem Therapiealgorithmus sowie den bislang zugelassenen Anwendungsgebieten vergleichbarer Therapiealternativen wird grundsätzlich eine Unterscheidung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Vortherapie (therapienaiv oder vorbehandelt) und der Krankheitsaktivität (nicht hochaktiv, hochaktiv) vorgenommen.

Unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters von Dimethylfumarat wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche mit hochaktiver RRMS-Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie nicht die Zielpopulation von Dimethylfumarat darstellen. Folglich ist diese Patientengruppe nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, stehen gemäß Zulassung folgende Wirkstoffe zur Verfügung: Glatirameracetat, Interferon-beta 1a, Interferon-beta 1b sowie Teriflunomid. Dabei ist das Arzneimittel Avonex™ mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a seit Dezember 2022 explizit nicht mehr für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen.

Vor dem Hintergrund der für den Wirkstoff Interferon-beta 1a eingeschränkten Zulassung und der aktuellen Evidenzlage, die keine belastbare Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avonex™ bzw. von Interferon-beta 1a zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schubförmiger Multipler Sklerose zulässt, wird der Wirkstoff Interferon-beta 1a nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Der Wirkstoff Teriflunomid ist seit Juni 2021 für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose

zugelassen. In Leitlinien wird Teriflunomid als Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 1 für Kinder und Jugendliche mit milder oder moderater Verlaufsform einer Multiplen Sklerose als Therapieoption empfohlen.

In der Gesamtschau der Evidenzlage sind die Wirkstoffe Interferon-beta 1b, Glatirameracetat und Teriflunomid als gleichermaßen zweckmäßige Optionen hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Zusammenfassend werden für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon-beta 1b, Glatirameracetat oder Teriflunomid als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Zulassung und Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel sind dabei zu berücksichtigen.

Eine unveränderte Fortführung der Vortherapie wird nicht als angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen, sofern eine Indikation zur Umstellung der krankheitsmodifizierenden Therapie besteht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurden für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon-beta 1a-Interferon-beta 1b oder Glatirameracetat als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Mit dem seit 2021 zugelassenen Wirkstoff Teriflunomid steht eine weitere Option für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zur Verfügung.

Im Dezember 2022 wurde die Zulassung für das Arzneimittel Avonex™ mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a auf die Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger Multipler Sklerose eingeschränkt. Die Entscheidung der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)<sup>3</sup> berücksichtigte dabei die aggregierte Evidenz, die keinen belastbaren Nachweis für die Wirksamkeit von Interferon-beta 1a in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schubförmiger Multipler Sklerose bietet. Überdies resümiert die EMA, dass die vorliegende Evidenz auf Basis der Studien CONNECT und PARADIGMS, in denen die Wirkstoffe Dimethylfumarat bzw. Fingolimod gegenüber Interferon-beta 1a verglichen wurden, nicht gewährleistet, dass die Sicherheit von Avonex™ in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit der von Erwachsenen übereinstimmt. Auf Basis dieser neuen Sachlage ist es nicht haltbar, den Wirkstoff Interferon-beta 1a weiterhin als zweckmäßige

---

3 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avonex-h-c-102-ii-0193-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf-0](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avonex-h-c-102-ii-0193-epar-assessment-report-variation_en.pdf-0)

Therapieoption bei der Behandlung von Kinder und Jugendlichen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zu betrachten.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenzlage, der Zulassungserweiterung und dem zunehmenden Stellenwert des Wirkstoffes Teriflunomid in der Versorgung sowie der Zulassungseinschränkung für das Arzneimittel Avonex™ mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden die Wirkstoffe Interferon-beta 1b, Glatirameracetat oder Teriflunomid zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dimethylfumarat wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten offenen Studie CONNECT Teil 1 vorgelegt, in der Dimethylfumarat gegenüber dem Wirkstoff Interferon-beta 1a (Arzneimittel: Avonex™) über eine Dauer von 96 Wochen verglichen wurde.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, wurden die Wirkstoffe Interferon-beta 1b, Glatirameracetat oder Teriflunomid bestimmt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie CONNECT Teil 1, in der die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm das Arzneimittel Avonex™ mit dem Wirkstoff Interferon-beta 1a erhielten, somit nicht umgesetzt.

Für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, sind keine Daten zum Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar. Es liegen demnach keine für die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat relevanten Daten vor.

Der Zusatznutzen von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die

Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Dimethylfumarat zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Juli 2024 als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dimethylfumarat vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tecfidera mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für ein neues Anwendungsgebiet des Wirkstoffes Dimethylfumarat.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Tecfidera wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 13 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, die Wirkstoffe Interferon-beta 1b, Glatirameracetat oder Teriflunomid bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CONNECT Teil 1 vor, in der Dimethylfumarat gegenüber dem Wirkstoff Interferon-beta 1a (Arzneimittel: Avonex™) verglichen wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für den Vergleich von Dimethylfumarat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Dimethylfumarat für Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist, nicht belegt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Nutzenbewertungsbeschluss zu Teriflunomid (vom 20. Januar 2022) zugrunde gelegt.

Diese wurden für Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 10$  Jahre bis  $< 18$  Jahre bei ansonsten gleichen Merkmalen wie die der vorliegenden Patientenpopulation ermittelt. Die Angaben sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere ist davon auszugehen, dass es sich angesichts der geringeren Altersspanne ( $\geq 13$  Jahre bis  $< 18$  Jahre statt  $\geq 10$  Jahre bis  $< 18$  Jahre) um eine Überschätzung der Patientenzahlen handelt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tecfidera (Wirkstoff: Dimethylfumarat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Dezember 2023):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dimethylfumarat sollte durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Neurologie oder für Nervenheilkunde oder für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgen.

Zu Dimethylfumarat liegt ein Rote-Hand-Brief zur Risikominimierung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) vor.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Zur Ermittlung des Verbrauches werden bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht im Alter  $\geq 13$  Jahre  $< 14$  Jahre: 52,4 kg).<sup>4</sup> Für den Wirkstoff Teriflunomid liegt eine Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche in Abhängigkeit vom Körpergewicht vor (Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg: 14 mg einmal täglich).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dimethylfumarat	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glatirameracetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Interferon-beta 1b	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Teriflunomid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dimethylfumarat	240 mg	480 mg	2 x 240 mg	365	730 x 240 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Glatirameracetat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Interferon-beta 1b	250 µg	250 µg	1 x 250 µg	182,5	182,5 x 250 µg
Teriflunomid	14 mg	14 mg	1 x 14 mg	365	365 x 14 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dimethylfumarat	168 HKM	2 748,58 €	2,00 €	153,68 €	2 592,90 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Glatirameracetat	90 FER	3 401,02 €	2,00 €	163,66 €	3 235,36 €
Interferon-beta 1b	42 PLI	4 472,02 €	2,00 €	216,09 €	4 253,93 €
Teriflunomid	28 FTA	610,60 €	2,00 €	75,84 €	532,76 €
<b>Abkürzungen:</b> HKM = Magensaftresistente Hartkapsel; FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; PLI= Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a

Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder und Jugendliche von  $\geq 13$  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 hochaktiv ist

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Dimethylfumarat (Tecfidera); Stand: Mai 2022

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 10. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dimethylfumarat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dimethylfumarat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	15. Februar 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Dezember 2023 19. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	18. Januar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	-----------------	--

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken